

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
7. Dezember 2000 (07.12.2000)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 00/73782 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: G01N 30/48,
B01J 20/28, 20/32, B01D 15/08

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/04768

(22) Internationales Anmeldedatum:
25. Mai 2000 (25.05.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
A 960/99 31. Mai 1999 (31.05.1999) AT

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Postfach,
D-64271 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BUCHMEISER,
Michael, Rudolf [AT/AT]; Mitterweg 172, A-6020
Innsbruck (AT). SINNER, Frank, Michael [AT/AT];
Purnhofweg 47, A-6020 Innsbruck (AT).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO,
NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eura-
sisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI,
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- Mit internationalem Recherchenbericht.
- Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen.

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD OF PRODUCING MONOLITHIC SUPPORT MATERIALS

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG MONOLITHISCHER TRÄGERMATERIALIEN

(57) Abstract: The invention relates to a method of producing monolithic support materials which are obtained by the following steps: a) providing a shaping vessel; b) covalently binding a group that is susceptible to metathesis polymerization to said shaping vessel; (c) polymerizing monomers and cross-linkers that are susceptible to metathesis polymerization by means of a metathesis initiator in the presence of pore-forming materials onto the shaping vessel that has been derivatized according to step b). The invention further relates to methods for producing said materials. The inventive monolithic support materials may additionally contain monomers and are useful as sorbents for chromatographic separation methods.

(57) Zusammenfassung: Monolithisches Trägermaterial, erhältlich durch folgende Verfahrensschritte: a) Bereitstellen eines formgebenden Gefäßes; b) kovalente Bindung einer der Metathesepolymerisation zugänglichen Gruppe an besagtes formgebendes Gefäß; c) Aufpolymerisation in Gegenwart von Porenbildnern mittels eines Metatheseinitiators von der Metathesepolymerisation zugänglichen Monomeren und Quervernetzern auf das nach Schritt b) derivatisierte formgebende Gefäß; sowie Verfahren zu ihrer Herstellung werden offenbart. Die erfindungsgemäßen monolithischen Trägermaterialien können zusätzlich funktionelle Monomere enthalten und sind als Sorbenzien bei chromatographischen Trennungen geeignet.

WO 00/73782 A1

Verfahren zur Herstellung monolithischer Trägermaterialien

5 Die Erfindung betrifft monolithische Trägermaterialien, die als Trennmaterialien für die Chromatographie geeignet sind, sowie Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Trennmaterialien in der Chromatographie.

10 Auf dem Gebiet der Trennverfahren sind heutzutage eine Vielzahl verschiedener Trägermaterialien bekannt. Sie basieren im wesentlichen auf anorganischen Materialien wie Silika, Glas, Alox, Titandioxid etc. oder auf organischen Materialien wie z.B. Polystyrol-Divinylbenzol (PS-DVB) und diversen Acrylaten. Diese Materialien finden in verschiedensten Trenntechniken wie z.B. der High Performance Liquid Chromatography (HPLC), Festphasenextraktion (solid-phase extraction, SPE) und der Kapillarelektrochromatographie (CEC) Anwendung.

15 Hierbei kommen sie meist in Form von sphärischen, monodispersen Teilchen, die unter Anwendung hoher Drücke (bis zu 800 bar) in Säulen gefüllt werden sowie in Form von Membranen oder Monolithen zum Einsatz. Unter Monolithen versteht man in diesem Kontext einen zusammenhängenden, aus einem Stück bestehenden Trennkörper poröser Natur, der durch Polymerisation eines geeigneten Gemisches

20 aus Monomer und Quervernetzer in Gegenwart spezieller Lösungsmittelgemische innerhalb der für die spätere Anwendung notwendige Vorrichtung (Säule,...) entsteht. Es ist bekannt, daß mit monolithischen Trennsäulen der oben angesprochene Packungsvorgang umgangen werden kann und daß diese folgende Vorteile aufweisen:

25 - Keine Totvolumina innerhalb der Säule, die zu Beeinträchtigungen der Trennung führen können.

- Totvolumina durch Nachsacken des Säulenmaterials sind nicht mehr möglich.

- Die Flußrichtung beim Trennvorgang monolithischer Materialien ist im

30 Gegensatz zu den meisten kommerziell erhältlichen Trennmaterialien nicht entscheidend.

- Die Trennqualität der HPLC-Säule ist abhängig vom Teilchendurchmesser, der Teilchenporosität und von der Teilchengestalt. Je kleiner die Teilchen, desto größer ist die spezifische Oberfläche (ausgedrückt in m^2/g) und desto besser ist die Trennleistung. Kleine Teilchendurchmesser führen zu hohen Gegendrücken. Eine gängige HPLC-Anlage kann bis zu ca. 320 bar betrieben werden. Die Verwendung von Trennmaterialien mit Teilchendurchmessern unter $5\text{ }\mu\text{m}$ ist somit äußerst schwierig. Monolithische Trennmaterialien haben aufgrund ihrer makroporösen Struktur extrem niedrige Gegendrücke, was Flüsse von bis zu 20 ml/min zuläßt.

- Monolithische Trennmaterialien weisen einen sehr guten Massentransport auf, sodaß sie auch bei hohen Flüssen betrieben werden können, was sehr schnelle Trennung ermöglicht.

Generell sind monolithische Trennmaterialien auf PS-DVB (Polystyrol-Divinylbenzol)-, 4-Vinylpyridin-DVB-, Acrylat- sowie auf Silikabasis bekannt. Sie werden durch thermisch induzierte radikalische Polymerisation bei erhöhter Temperatur ($70 - 90^\circ\text{C}$) hergestellt. Eine Derivatisierung ist jedoch nicht oder nur sehr schwer möglich.

Die Herstellung von Trägermaterialien mittels Ring-Öffnungs-Metathesepolymerisation (ROMP) wurden bereits beschrieben (M.R. Buchmeiser, G. K. Bonn, AT404 099 (181296); M. R. Buchmeiser, F. Sinner, R. Tessadri, G.K. Bonn, AT 405056 (010497); M. R. Buchmeiser, R. Tessadri, A 1132/97 (020797); M. R. Buchmeiser, F. Sinner A 604/99 (070499)). Zur Herstellung dieser neuartigen Trennmaterialien wurden einerseits vorgefertigte sphärische oder gebrochene Trägermaterialien modifiziert (Coaten von funktionellen Präpolymeren bzw. durch Aufgraften von funktionellen Monomeren auf vorbehandelte Trägermaterialien) oder funktionelle Präpolymere durch anschließende Quervernetzung aus Lösung ausgefällt (Fällungspolymerisation). Allen Verfahren gemeinsam ist die Herstellung oder Verwendung von isolierten Teilchen, deren Teilchendurchmesser sich in einem Bereich von $2\text{-}60\text{ }\mu\text{m}$ bewegt. Ein Verfahren zur Herstellung monolithischer Materialien war bisher aufgrund der vergleichsweise komplexen Polymerkinetik

der Metathesepolymerisation und vor allem aufgrund der hohen Reaktivität der eingesetzten Metathesekatalysatoren und der damit verbundenen Wärmeentwicklung beim Polymerisationsvorgang nicht bekannt bzw. wurde als nicht möglich erachtet. Die Aufgabe der Erfindung ist die Bereitstellung von
5 monolithischen Trägermaterialien mit verbesserten Eigenschaften. Die Aufgabe wird gelöst durch die Herstellung von monolithischen Trägermaterialien mittels Metathesepolymerisation.

10 Gegenstand der Erfindung sind monolithische Trägermaterialien erhältlich durch folgende Verfahrensschritte:

- a) Bereitstellen eines formgebenden Gefäßes;
- b) kovalente Bindung einer der Metathesepolymerisation zugänglichen Gruppe an besagtes formgebendes Gefäß;
- 15 c) Aufpolymerisation in Gegenwart von Porenbildner mittels eines Metatheseinitiators von der Metathesepolymerisation zugänglichen Monomeren und Quervernetzern auf das nach Schritt b) derivatisierte formgebende Gefäß.

20 Gegenstand der Erfindung sind auch monolithische Trägermaterialien, die zusätzlich funktionelle Monomere enthalten. Gegenstand der Erfindung sind ferner Verfahren zur Herstellung der monolithischen Trägermaterialien. Gegenstand der Erfindung ist schließlich die Verwendung der erfindungsgemäßen monolithischen Trägermaterialien als Sorbens für chromatographische Trennungen und als Sorbens bei chromatographischen Trennverfahren.

25 Unter chromatographischen Trennverfahren werden zusammenfassend Trennverfahren, bei denen die Trennung auf dem Transport des Analyten in einer mobilen Phase beruht, verstanden; Beispiele solcher Trennverfahren sind High Performance Liquid Chromatography (HPLC), Festphasenextraktion (solid-phase extraction, SPE) und der Kapillarelektrochromatographie (CEC).
30

In Figur 1 wird beispielhaft das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung von monolithischen Trägermaterialien dargestellt. In Figur 2 ist eine elektronenmikro-

skopische Aufnahme eines Monolithen dargestellt; experimentelle Einzelheiten finden sich in Beispiel A5. In Figur 3 sind Fluß-Druck-Kurven für zwei Monolithen dargestellt; experimentelle Einzelheiten siehe Beispiel B1. In Figur 4 ist die Trennung von dansylierten Aminosäuren dargestellt; experimentelle Einzelheiten
5 siehe Beispiel B2. In den Figuren 5 bis 9 sind Trennungen von verschiedenen Analyten dargestellt; experimentelle Einzelheiten siehe Beispiele B3 bis B7. In Figur 10 ist das experimentelle Vorgehen bei der Herstellung der Monolithen schematisch dargestellt.

10

Die vorliegende Erfindung offenbart die Herstellung neuer monolithischer Trägermaterialien mittels Metathesepolymerisation bei tiefer Temperatur. Diese Trägermaterialien können zusätzlich in einem weiteren Schritt unter Anwendung der "*in-situ*" Derivatisierung im Zuge des Herstellungsprozesses gezielt und reproduzierbar
15 funktionalisiert werden. Auf diese Weise sind Trägermaterialien mit verbesserten Eigenschaften zugänglich.

Zur Herstellung dieser neuartigen monolithischen Trennmaterialien wird das für die Polymerisation verwendete formgebende Gefäß in solcher Weise vorbehandelt, daß
20 an seiner Innenwand polymerisierbare Gruppen G (z.B. einem Norborn-2-en, einem Norbornadien, ect.) kovalent gebunden vorliegen. Diese können im Falle von Borsilikatsäulen mittels Silanisierung z.B. durch Umsetzung mit Norborn-2-en-5-trichlorsilan angebunden werden. In die Innenwände von Säulen aus anderen
25 Materialien, beispielsweise aus styrolhaltigen Polymeren, können ebenfalls nach dem Fachmann bekannten Verfahren (z.B. Brommethylierung und anschließende Umsetzung mit Norborn-2-en-5-ylmethoxiden) polymerisierbare Gruppen G eingeführt werden. Weitere Varianten erschließen sich dem Fachmann auf der Grundlage der beschriebenen Beispiele. Besonders bevorzugt unter den einer
30 Metathesepolymerisation zugänglichen Gruppe sind Verbindungen, die sich von Norborn-2-enen, Norbornadienen, 7-Oxanorborn-2-enen, Alkinen, Cyclobutenen,

Cyclopenten, Dicyclopentadien, Cycloocten, Cyclooctadien, Cyclooctatrien oder Cyclooctatetraen ableiten.

5 Auf die der Metathesepolymerisation zugängliche Gruppe G wird in einem weiteren Syntheseschritt ein der Metathesepolymerisation zugängliches Monomer M auf die Wandoberfläche aufpolymerisiert, dabei können auch Mischungen dieser Monomeren eingesetzt werden. Bevorzugte Monomere M sind Dicyclopentadien, Norbornadien, Hexahydrodimethanonaphthalin, Decahydrotrimethanoanthracen, Norborn-2-en, Cycloocten, Cyclooctadien, Cyclooctatrien und Cyclooctatetraen.

10

Für die Polymerisation werden die dem Fachmann bekannten und für die jeweiligen Monomeren anwendbaren Metatheseinitiatoren herangezogen. Zu den für die Metathesepolymerisation geeigneten Initiatoren gehören unter anderem auch viele der bekannten Ziegler-Natta-Katalysatoren. Die erfindungsgemäß durch

15 Metathesepolymerisation hergestellten Materialien können durch diesen synthetischen Ansatz mit hoher Definiertheit und Reproduzierbarkeit hergestellt und gegebenenfalls auch derivatisiert werden. Bevorzugte Initiatoren sind die Verbindungen $\text{Cl}_2\text{Ru}(\text{PCy}_3)_2(=\text{CHC}_6\text{H}_5)$ (Ph = phenyl, Cy = cyclohexyl) (1) und $\text{Cl}_2\text{Ru}(\text{PPh}_3)_2(=\text{CHC}_6\text{H}_5)$ (Ph = phenyl) (2).

20

Als Quervernetzer dienen bi- oder multifunktionale der Metathesepolymerisation zugängliche Verbindungen, insbesondere 1,4,4a,5,8,8a-Hexahydro-1,4,5,8-*exo-endo*-dimethano-naphthalin (Q I) sowie 1,4a,5,8,8a,9,9a,10,10a-Decahydro-1,4,5,8,9,10-trimethano-anthracene (Q II).

25

Durch Auspolymerisieren eines Gemisches aus Monomer M, Quervernetzer Q und Porogenen P (es handelt sich hierbei um spezielle Lösungsmittelgemische, siehe unten, Struktur des Monolithen) in solch vorbehandelten Gefäßen entsteht die monolithische Gerüststruktur, die kovalent an die Innenwand des formgebenden

30 Gefäßes gebunden vorliegt (siehe Abbildung 1). Durch die Variation des Porogen-Monomer-Quervernetzer-Gemisches, der Temperatur, des verwendeten Monomers

M, des Quervernetzers Q und des Porogens P kann die Morphologie des Gerüstkörpers gesteuert werden, wodurch sphärische, clusterartige Teilchenstrukturen mit Durchmessern von 0,6 μm bis zu 10 μm erzielbar sind.

- 5 Als Porogen sind insbesondere organische Lösungsmittel wie z.B. iso-Propanol oder Toluol, sowie deren Mischungen geeignet. Dabei wirken beispielsweise iso-Propanol als Makroporogen, Toluol als Mikroporogen. Weitere Porogene sind dem Fachmann im Zusammenhang mit anderen Polymerisationsreaktionen bekannt.
- 10 Da die verwendeten metatheseaktiven Katalysatoren eine "lebende" Polymerisation erlauben, liegt nach Beendigung der Polymerisation ein Teil des noch aktiven Katalysators an der Monolithoberfläche gebunden vor. Durch anschließende Beschickung des Monolithen mit einer Lösung des gewünschten funktionellen Monomers F wird dieses auf die Oberfläche des Monolithen aufpolymerisiert
- 15 (siehe Abbildung 1). Diese Monomeren F enthalten in der Regel Gruppierungen oder Substituenten, die die Grundlage für die chromatographische Trennungen bilden; zu diesen sogenannten Separationseffektoren gehören beispielsweise hydrophobe Gruppen für die reversed-phase- (RP-) oder die hydrophobe Interaktionschromatographie (HIC), oder auch ionische Gruppen für die Ionen-
- 20 austauschchromatographie, oder chelatbildende Gruppen für die Metallchelatchromatographie, chirale Gruppen für die chromatographische Enantiomerentrennung, oder auch Affinitätsliganden für die Affinitätschromatographie. Ausführungsformen für Separationseffektoren sind dem Fachmann bekannt.
- 25 Anstelle von Monomeren F, die bereits solche Separationseffektoren enthalten, können auch Monomere F eingesetzt werden, in die nach der Polymerisation durch polymeranaloge Umsetzungen die Separationseffektoren eingeführt werden. Ein Beispiel für derartige polymeranalogen Umsetzungen ist die Reaktion von epoxid-
- 30 haltigen Monomereinheiten mit n-Octanol zu einem für die HIC brauchbaren Trennmaterial. Weitere geeignete polymeranaloge Umsetzungen, sowie geeignete Separationseffektoren sind dem Fachmann bekannt und in der Literatur beispielsweise EP 0 320 023 oder WO 98/03 242 beschrieben.

Bevorzugte Beispiele für funktionelle Monomere F leiten sich von folgenden Verbindungen ab: einfach (Rest = A) oder doppelt (Reste = A und B) substituierte Norborn-2-ene, 7-Oxanorborn-2-ene, Norbornadiene, Alkine, Cyclobutene, Cyclopentene, Dicyclopentadiene, Cyclooctene, Cyclooctadiene, Cyclooctatriene, Cyclooctatetraene, Hexahydrodimethanonaphthalene und Decahydrotrimethanoanthracene, wobei A und B getrennt oder miteinander verbunden sein können und Wasserstoff, eine C₁-C₁₈-Alkyl, C₁-C₁₈-Alkyloxy-, Aryl-, Aryloxy, C₁-C₁₈-Alkenyl-, C₁-C₁₈-Arylalkyl, C₁-C₁₈-Alkylaryl-, C₁-C₁₈-Arylalkenyl- oder eine Halogengruppe, C₁-C₁₈-Hydroxyalkyl, (poly)-Hydroxyphenyl, C₁-C₁₈-Hydroxyalkylaryl, C₁-C₁₈-Aminoalkyl, (C₁-C₁₈)-mono- oder di-(C₁-C₁₈-Alkyl)aminoalkyl, C₁-C₁₈-Cyanoalkyl, Cyanoaryl sowie eine Carboxylat- C₁-C₁₈- Alkylcarboxylat, C₁-C₁₈-Alkylcarboxyl, N,N-Dipyridylamin, N-C₁-C₁₈-Alkyl-N,N-dipyridylamin, N,N-Dipyridylcarbamid oder C₁-C₁₈-Alkyl-N,N-dipyridylcarbonsäureamid bedeuten können. Besonders bevorzugt sind N-substituierte 7-Oxanorborn-2-en-5,6-dicarbonsäureimide, 7-Oxanorborn-2-en-5,6-dicarbonsäureamide, Norborn-2-en-5-carbonsäureamide und Norborn-2-en-5,6-dicarbonsäureimide sowie als Reste A oder B eine Carboxylat-sowie eine N-Carbonylaminosäure. Weitere Beispiele sind: einfach substituierte Alkine, einfach oder doppelt substituierte Norborn-2-ene, 7-Oxanorborn-2-ene, Norbornadiene, Cyclobutene, Cyclopentene, Dicyclopentadiene, Cyclooctene, Cyclooctadiene, Cyclooctatriene und Cyclooctatetraene, wobei diese Verbindungen mit einer oder mehreren C₁-C₁₈-Alkyl-, C₁-C₁₈-Alkyloxy-, Aryl-, Aryloxy-, C₁-C₁₈-Alkenyl-, C₁-C₁₈-Arylalkyl-, C₁-C₁₈-Alkylaryl-, C₁-C₁₈-Arylalkenylgruppe oder mit Halogen, einer C₁-C₁₈-Hydroxyalkyl-, (poly)-Hydroxyphenyl-, C₁-C₁₈-Hydroxyalkylaryl-, C₁-C₁₈-Aminoalkyl-, (C₁-C₁₈)-mono- oder di-(C₁-C₁₈-Alkyl)aminoalkyl-, C₁-C₁₈-Cyanoalkyl-, Cyanoaryl- oder eine Carboxylat- C₁-C₁₈- Alkylcarboxylat-, C₁-C₁₈-Alkylcarboxyl-, N,N-Dipyridylamin-, N-C₁-C₁₈-Alkyl-N,N-dipyridylamino-, N,N-Dipyridylcarbamido- oder eine C₁-C₁₈-Alkyl-N,N-dipyridylcarbonsäureamid-Gruppe substituiert sein können. Als Substituenten sind insbesondere eine Carboxylat-, eine N-Carbonylaminosäure, eine N-Carbonyldipyridylamino oder eine Dipyridylamido-

- Gruppe sowie N-substituierte 7-Oxa-norborn-2-en-5,6-dicarbonsäureimido-, 7-Oxa-norborn-2-en-5,6-dicarbonsäureamido-, Norborn-2-en-5-carbonsäureamido- und Norborn-2-en-5,6-dicarbonsäureimid-Gruppen besonders bevorzugt. Weiterhin sind Gruppierungen F besonders bevorzugt, deren Substituent eine chirale Gruppe (z. B. ein Aminosäure-Derivat, ein Cyclodextrin oder ein Polysaccharid), eine chelierende Gruppe (z. B. ein Hydroxychinolin), ein Hapten, ein Protein, ein Glycoprotein (z. B. Vancomycin) oder ein Enzym zur Antigen-Antikörper Reaktion ist.
- 10 Durch die Wahl und Konzentration des funktionellen Monomers F kann die Kapazität und Art der Derivatisierung reproduzierbar gesteuert werden. Dabei können auch Mischungen verschiedener funktioneller Monomere F eingesetzt werden.
- 15 Wie bei jeder Vinylpolymerisation tritt auch bei der Metathesepolymerisation Schrumpfung während des Polymerisationsprozesses auf (siehe Figur 10). Bei der Monolithherstellung ist der Einsatz von Norbornen von großem Vorteil, da Norbornen geringe Schrumpfung aufweist (2-5 %). Schrumpfung tritt in radialer als auch longitudinaler Richtung auf. Zur Verhinderung radialer Schrumpfung, die zur Ablösung des Monolithen von der Innenwand führen würde, werden formgebende Gefäße mit polymerisierbaren Einheiten G an der Innenwand verwendet. Durch Einpolymerisation dieser Gruppen G kommt es zur kovalenten Bindung des Monolithen an das formgebende Gefäß. Longitudinale Schrumpfung innerhalb des Trennmediums kann durch den Herstellungsprozeß unterbunden werden. Die Polymerisationslösung wird in ein Reaktionsgefäß, welches das formgebende Gefäß enthält, in solcher Weise eingefüllt, daß die Reaktionslösung um ca. 1 cm über den oberen Rand des formgebenden Gefäßes reicht. Die eintretende Schrumpfung findet außerhalb des Trennmediums statt, der Monolith füllt das formgebende Gefäß vollständig aus (siehe Abbildung 10). Bei Kapillaren können durch einfaches Abschneiden der Enden ideal gefüllte, monolithische Trennmedien erhalten werden.
- 20
- 25
- 30

Die erfindungsgemäß funktionalisierten Trägermaterialien werden insbesondere als Träger- und Trennmaterialien für Trennverfahren (insbesondere für Gas- und Flüssigchromatographie, Kapillarelektrophorese, Kapillarelektrochromatographie, Festphasenextraktion, Anreicherung von Metallen, Luft- und Abwasserreinigung) verwendet.

Auch ohne weitere Ausführungen wird davon ausgegangen, daß ein Fachmann die obige Beschreibung im weitesten Umfang nutzen kann. Die bevorzugten Ausführungsformen und Beispiele sind deswegen lediglich als beschreibende, keineswegs als in irgendeiner Weise limitierende Offenbarung aufzufassen.

Die vollständige Offenbarung aller vor- und nachstehend aufgeführten Anmeldungen, Patente und Veröffentlichungen, sowie der korrespondierenden Anmeldung AT A960/99, eingereicht am 31.05.1999, sind durch Bezugnahme in diese Anmeldung eingeführt.

20

25

30

Beispiele

Im folgenden sind zusammenfassend Herstellungsverfahren dargestellt;
Einzelheiten sind ebenso wie exemplarische Trennergebnisse in den Einzel-
5 beispielen beschrieben.

Es bedeuten: GPC = Gelpermeationschromatographie

IR = Infrarotspektroskopie; ν = Wellenzahl (cm^{-1})

10 PS-DVB = Polystyrol-Divinylbenzol

NBE = Norbornen

Q = Quervernetzer

P = Porogen

Experimentelles

15 **I. Synthetischer Teil** Alle Experimente wurden, falls nicht ausdrücklich anders erwähnt, mit Standard Schlenk Technik unter strengem Luft- und Feuchtigkeitsausschluß durchgeführt. Tetrahydrofuran (THF) p.a und Toluol ÖAB wurden unter Argon von Natrium-Benzophenonketyl abdestilliert. Dichlormethan, Isopropanol
20 p.a., Ethanol 100% und Pyridin wurde von CaH_2 unter Argon abdestilliert, N,N-DMF (N, N,-Dimethylformamid) wurde über Molekularsieb (4\AA) getrocknet. Käufliche Edukte bzw. Chemikalien sowie HPLC-Laufmittel wurden ohne weitere Reinigung eingesetzt. Andere Edukte und die Initiatoren, $\text{Cl}_2\text{Ru}(\text{PCy}_3)_2(=\text{CHC}_6\text{H}_5)$ (Ph = phenyl, Cy = cyclohexyl) (1), $\text{Cl}_2\text{Ru}(\text{PPh}_3)_2(=\text{CHC}_6\text{H}_5)$ (Ph = phenyl) (2)
25 wurden nach Literaturangaben (P. Schwab, R. R. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 100-110.) synthetisiert und mittels NMR auf ihre Reinheit hin überprüft.

Alle verwendeten Chemikalien waren - wenn nicht gesondert vermerkt - von p.a.
30 Qualität. Zwischenprodukte und Produkte wurden mittels DC und NMR auf ihre Reinheit hin überprüft. Resultierende metallorganische Initiatoren und Carbon-säurechloridderivate wurden unter Argon bei 4°C lichtgeschützt gelagert. Alle

Laufmittel für die Chromatographie waren von HPLC-Qualität, oder es wurde Reinstwasser (< 18 MΩ) verwendet. Laufmittel wurden mit Helium 5.0 entgast. Für alle synthetischen Arbeiten wurde deionisiertes Wasser eingesetzt.

5 *endo*-Norborn-2-en-5-carbonsäurechlorid, (F. Sinner, M. R. Buchmeiser, R. Tessadri, M. Mupa, K. Wurst, G. K. Bonn, J. Am. Chem. Soc. 120, 2790 (1998)),
10 *endo,endo*-7-Oxanorborn-2-en-5,6-dicarbonsäureanhydrid (6) [2][3][4],[5],
exo,exo-N-Phenyl-7-oxanorborn-2-en-5,6-dicarbonsäureimid (7) [5][6][7], N-(4-Hydroxyphenyl)-maleinsäureimid [5][8], *exo,exo*-N-(4-Hydroxyphenyl)-7-oxanorborn-2-en-5,6-dicarbonsäureimid (8) [5][9], N-(4-N,N-Dimethylamino-phenyl)-maleinsäureimid, [5] *endo/endo*-Norborn-2-en-5,6-dicarbimid-L-valin-m-nitroanilid (10) [10], *exo,exo*-N-(4-(N,N-Dimethylaminophenyl))-7-oxanorborn-2-en-5,6-dicarbonsäureimid (9) [5], 1,4,4a,5,8,8a-Hexahydro-1,4,5,8-*exo-endo*-dimethanonaphthalin (Cl-1) [11] und *endo,endo*-norborn-2-en-5,6-dicarbonsäure (11), *endo/exo*-7-Oxanorborn-2-en-5-carbonsäure (12) [12][5] wurden nach
15 Literaturangaben synthetisiert wurden nach den in der Literatur beschriebenen Methoden synthetisiert.

20 **II. Analytischer Teil** Die IR-Spektren wurden auf einem Midac FT-IR aufgenommen. Die Bestimmung der spezifischen Oberflächen wurde mittels GPC in THF unter Verwendung eines 717 Autosamplers, eines Säulenofens (35 °C), einer 510 HPLC Pumpe, eines 490E UV-Detektors, eines 410 RI Detektors und eines Millenium work package (alles Waters) nach Literaturangaben durchgeführt
25 (I. Halász, K. Martin, *Angew. Chemie*, 1978 90, 954-961). Titrationsen wurden mit Hilfe eines 665 Dosimats, eines 686 Titroprozessors (Metrohm, Schweiz) und einer LIQ-Plast-Elektrode (Hamilton, Bonaduz, Schweiz) durchgeführt. β-Cyclodextrin wurde in Toluol mittels einer Dean-Stark Apparatur getrocknet. HPLC Trennungen wurden auf einem Water LC-1 Modul plus (UV-Detektion, λ = 254 nm) und eines
30 Water 600 S Controller System (484 UV-Detektor) aufgenommen. Für alle chromatographischen Versuche wurden Gradient Grade Laufmittel verwendet. Probenkonzentrationen betrugen 20 ppm, Injektionsvolumina 5 µl und die

Detektionswellenlänge 254 nm. Es wurden HPLC-Borsilikatsäulen (50 x 3 mm, 150 x 3 mm und 250 x 3 mm i.d., Omnifit, Cambridge, England) verwendet.

5 Spezifische Monolithenoberflächen wurden mittels inverser Ausschluß-Chromatographie (GPC) ermittelt. [13]

III. Generelles Herstellungsverfahren

Silanisierung

10 Borsilikatsäulen wurden wahlweise mittels 5 %-iger HF-Lösung über Nacht angeätzt oder mittels konzentrierter ethanolischer KOH-Lösung vorbehandelt. Es wurde mit Wasser gewaschen und 2 h auf 90°C erwärmt. Nach Abkühlung wurde eine Lösung aus Norborn-2-en-5-trichlorsilan, Toluol und Pyridin (molares Verhältnis 1:2:3) in die HPLC-Säulen gefüllt und über Nacht bei 60°C gehalten. Es wurde mit Aceton, Wasser, Ethanol und trockenem Ethanol gewaschen und am 15 Hochvakuum getrocknet.

Derivatisierung der Innenwand der formgebenden Gefäße und Polymerisation

20 Zur Verhinderung radialer Schrumpfung, die zur Ablösung des Monolithen von der Innenwand führen würde, werden formgebende Gefäße mit polymerisierbaren Einheiten G an der Innenwand verwendet. Durch Einpolymerisation dieser Gruppen G kommt es zur kovalenten Bindung des Monolithen an das formgebende Gefäß. Longitudinale Schrumpfung innerhalb des Trennmediums kann durch den Herstellungsprozeß unterbunden werden. Die Polymerisationslösung wird in ein Reaktionsgefäß, welches das formgebende Gefäß enthält, in solcher Weise 25 eingefüllt, daß die Reaktionslösung um ca. 1 cm über den oberen Rand des formgebenden Gefäßes reicht. Die eintretende Schrumpfung findet außerhalb des Trennmediums statt, der Monolith füllt das formgebende Gefäß vollständig aus (siehe Abbildung 10). Bei Kapillaren können durch einfaches Abschneiden der 30 Enden ideal gefüllte, monolithische Trennmedien erhalten werden.

Nicht funktionalisierte monolithische Trennmedien

In separaten Schlenkgefäßen wurde der Mikroporenbildner mit dem Katalysator (Lösung 1) und der Makroporenbildner mit dem Norbornen und mit dem Quervernetzer (Lösung 2) vereinigt. Zur Verhinderung jeglicher spontaner Polymerisation der Lösung 2 wurde zuerst der Quervernetzer mit dem Makroporenbildner vermischt. Die Lösung wurde für 15 Minuten gekühlt und anschließend Norbornen zugegeben. Lösung 1 und 2 wurden auf 0°C (Monolith 1-9+11) bzw -20°C (Monolith 10+12-17) gekühlt, vereinigt und sofort in die vorgekühlte HPLC-Säule überführt, die sich in einer ebenfalls gekühlten Eprouvete befand. Die Eprouvete wurde für 20 Minuten auf 0°C gehalten und anschließend auf Raumtemperatur erwärmt (Abbildungen 1 und 10).

Funktionalisierte Monolithen

Die Herstellung der Monolithen 18-23 erfolgte wie für Monolith 4 beschrieben, wobei jedoch die Leersäule auf -70 °C vorgekühlt wurde. An die Herstellung schloß sich die "in-situ"-Derivatisierung an. Nach 1 h Polymerisationszeit (ab Vereinigung der Lösungen gerechnet) wurde die Eprouvete zerschlagen und die HPLC-Säule mit 1 ml Methylenchlorid gespült. Der Monolith wurde mit einer 10-gewichtsprozentigen Methylenchloridlösung des funktionellen Monomers beschickt und über Nacht auf 60°C gehalten. Es wurde mit 2 ml Methylenchlorid gespült.

A Herstellungsbeispiele

Beispiel A1: Silanisierung der Borsilikat HPLC-Säulen

5 Borsilikatsäulen (50 x 3 mm I.D., 100 x 3 mm I.D., 150 x 3 mm I.D., Omnifit, Cambridge, England und 100 x 3 mm I.D. Chrompack) wurden über Nacht mit gesättigter ethanolischer KOH angeätzt und anschließend mit destilliertem Wasser ausgiebig gespült. Es wurde bei 90°C für 2 h getrocknet und mit einer Mischung aus Pyridin/Toluol/Bicyclo[2.2.1]hept-2-en-5-yl-trichlorsilan (molares Verhältnis 3:2:1) bei 60°C über Nacht silanisiert. Die Leersäulen wurden mit Aceton, destil-

10 liertem Wasser und Ethanol gewaschen und am Hochvakuum bei Raumtemperatur getrocknet.

Beispiel A2: Silanisierung von μ -HPLC-Kapillaren

15 Silikakapillaren ($\varnothing=200\ \mu\text{m}$ I.D., Photonetics, Kehl, Deutschland) wurden mittels 1 molarer NaOH angeätzt (RT; 5 min) und anschließend mit destilliertem Wasser ausgiebig gespült. Die Kapillaren wurde bei 90°C für 2 h getrocknet und mit einer Mischung aus Pyridin/Toluol/Bicyclo[2.2.1]hept-2-en-5-trichlorsilan (molares Verhältnis 3:2:1) bei 60°C über Nacht silanisiert. Die Kapillaren wurden mit

20 Aceton, destilliertem Wasser und Ethanol gewaschen und am Hochvakuum bei Raumtemperatur getrocknet.

Beispiel A3: Herstellung nicht-funktionalisierter Monolithen

25 Es wurden zwei Polymerisationsmischungen hergestellt. Polymerisationslösung A enthielt ein Makroporogen (z.B. 2-Propanol), Norbornen und den Quervernetzer; Polymerisationslösung B das Mikroporogen (z.B. Toluol) und den Initiator. Beide Lösungen wurden auf die angegebenen Polymerisationstemperaturen (T_p) gekühlt und vereinigt. Es wurde wenige Sekunden gerührt und die Polymerisationslösung

30 sogleich mittels einer Spritze in die silanisierten HPLC-Säulen überführt, die sich in Eprouvetten mit geringfügig größeren Innendurchmessern befanden. Hierbei

wurde darauf geachtet, daß die Polymerisationslösung die HPLC-Säule um ca. 1 cm überdeckt. Die Eproutetten wurden für 15 Minuten auf T_p und anschließend bei Raumtemperatur über Nacht gehalten. Die Eproutetten wurden zerschlagen, das überschüssige Material entfernt und die Säulen mit Endfittings versehen.

5 Anschließend wurde mit dem Mikroporogen (0,1 ml/min) für mehrere Stunden gespült.

Beispiel A4: Herstellung nicht-funktionalisierter Monolithen

10 **- Einfluß der Temperatur**

Das obige Beispiel wurde wiederholt, wobei die in der folgenden Tabelle 1 angegebenen Polymerisationstemperaturen eingehalten wurden:

Tabelle 1: Einfluß der Temperatur auf die Monolithstruktur

15	Monolith	1	2	3	4
	Polymerisations- temperatur [°C]	0	25	60	90
	Säulentemperatur	0	0	0	0
	Teilchenstruktur	sphärisch	sphärisch	sphärisch	sphärisch
	Durchmesser [μm]	4-6	4-8	2-4	2-4
	Teilchendurch- messerverteilung	homogen	homogen	homogen	homogen
20	Kanäle [μm]	8-30	4-20	8-35	8-35
	Bemerkungen	flexibel, sehr weich	flexibel	hart, spröde	hart, spröde

Exemplarisch ist das IR-Spektrum des nicht funktionalisierten Monolithen 4 aufgeführt. Es zeigt folgende Signale:

2960 cm^{-1} , 2932 cm^{-1} , 2865 cm^{-1}	aliphatische C-H
3056 cm^{-1} , 1651 cm^{-1} , 967 cm^{-1} , 733 cm^{-1}	allgemein C=C
1452 cm^{-1} , 1341 cm^{-1}	Alkane C-H

Beispiel A5: Herstellung nicht-funktionalisierter Monolithen
- Einfluß von Polymerisationsparametern

Das obige Beispiel wurde wiederholt, wobei 1,4,4a,5,8,8a-Hexahydro-1,4,5,8-*exo-endo*-dimethano-naphthalin (Q I) als Quervernetzer verwendet wurde, und die in den folgenden Tabellen 2a bis 2c angegebenen Polymerisationsparameter eingehalten wurden:

Tabelle 2a): Polymerisationsbedingungen nicht funktionalisierter Monolithen, Borsilikatsäule (3 x 50 mm), alle Angabe in Gewichtsprozenten

Monolith	5	6	7	8
Norbornen	0.15	0.2	0.25	0.3
Quervernetzer (Q1)	0.15	0.2	0.25	0.3
Toluol	0.1	0.1	0.1	0.1
Isopropanol	0.6	0.5	0.4	0.3
Katalysator (1)	0.004	0.004	0.005	0.004
Polymerisations-temperatur [°C]	0	0	0	0
Säulentemperatur [°C]	0	0	0	0
Teilchenstruktur	sphärisch	sphärisch	sphärisch	sphärisch-verklebt
Durchmesser [µm]	3-5	4-5	4-6	10-14
Teilchendurch-messerverteilung	sehr homogen	sehr homogen	sehr homogen	breite Verteilung
Kanäle [µm]	40-60	20-40	10-20	keine

Tabelle 2b): Polymerisationsbedingungen nicht funktionalisierter Monolithen, Borsilikatsäule (3 x 50 mm), alle Angabe in Gewichtsprozenten

Monolith	9	10	11	12
5 Norbornen	0.35	0.35	0.3	0.35
Quervernetzer (Q1)	0.35	0.35	0.3	0.35
Toluol	0.1	0.1	0.2	0.2
Isopropanol	0.2	0.2	0.2	0.1
Katalysator (1)	0.004	0.013	0.004	0.004
Polymerisations-temperatur [°C]	0	0	0	0
Säulentemperatur [°C]	0	-70	0	0
10 Teilchenstruktur	sphärisch-verklebt	wabenförmig homogen	ideal sphärisch	filmartig
Durchmesser [µm]	16-40	0.6	4-6	-
Teilchendurchmesserverteilung	breite Verteilung	extrem homogen	extrem homogen	-
Kanäle [µm]	keine	2-4	20-60	-

15

Tabelle 2c): Polymerisationsbedingungen nicht funktionalisierter Monolithen, Borsilikatsäule (3 x 50 mm), alle Angabe in Gewichtsprozenten

Monolith	13	14	15	16	17
20 Norbornen	0	0.15	0.25	0.35	0.30
Quervernetzer (Q1)	0.5	0.35	0.25	0.15	0.30
Toluol	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Isopropanol	0.4	0.4	0.4	0.4	0.3
Katalysator (1)	0.013	0.013	0.013	0.013	0.013
Polymerisations-temperatur [°C]	0	0	0	0	0
Säulentemperatur [°C]	-70	-70	-70	-70	-70
25 Teilchenstruktur	sphärisch	sphärisch	sphärisch	sphärisch	sphärisch
Durchmesser [µm]	5-7	2-7	2-6	2-6	4-6
Teilchendurchmesserverteilung	homogen	annähernd homogen	homogen	homogen	homogen
Kanäle [µm]	10-40	7-40	7-40	10-40	5-20

30

In Tabelle 2 sind exemplarisch die Polymerisationsbedingungen der Herstellung von Monolithen 5-17 angeführt. Des weiteren ist eine elektronenmikroskopische Aufnahme von Monolith 7 abgebildet (siehe Figur 2).

5 Mittels GPC wurde von den Monolithen 13-17 die spezifische Oberfläche ermittelt. Die spezifischen Oberflächen liegen zwischen 20-50 m²/g, wobei keine signifikanten Änderungen der spezifischen Oberfläche mit Variation des NBE / Q I gefunden wurde.

10

Beispiel A6: Herstellung funktionalisierter Monolithen

Funktionalisierte Monolithen wurden analog zu den nicht-funktionalisierten hergestellt. Hierbei wurde nur ein zusätzlicher „in-situ“-Funktionalisierungsschritt angehängt: nach 1 h Polymerisationszeit (ab dem Zeitpunkt der Vereinigung der
15 Polymerisationslösungen A + B gerechnet) wurde die HPLC-Säule mit Endfittings versehen und mit dem verwendeten Mikroporogen gespült (ca. 2 Säulenvolumina). Anschließend wurde eine 10 %-ige Lösung des gewünschten funktionellen Monomers in einem Lösungsmittel – welches nicht identisch mit dem verwendeten
20 Mikroporogen sein muß – über die Säule geschickt. Die Säule wurde verschlossen und über Nacht bei 60°C gehalten. Es wurde mit 10 %-igem 1-n-hexenhältigem Acetonitril oder mit reinem Acetonitril endcappt. Für Monolithen 28-35 bestand Polymerisationslösung A aus NBE/Cl-1/2-Propanol (25 % / 25 % / 40 %; m/m/m) und die Polymerisationslösung B aus Toluol und Initiator 2 (10 % / 0,01 %; m/m).

25

Beispiel A7: Herstellung funktionalisierter Monolithen mit verschiedenen funktionellen Monomeren

Entsprechend der allgemeinen Herstellvorschrift für funktionalisierte Monolithen
30 wurden verschiedene funktionalisierte Monolithen hergestellt, wobei die in der folgenden Tabelle 3 angegebenen funktionellen Monomere eingesetzt wurden:

Tabelle 3: IR-Signale und Kapazitäten funktionalisierter Monolithen

Monolith	Funktionelles Monomer	relevante IR-Signale	Kapazität [mequiv/g]
18	7-Oxanorborn-2-en-5-carbonsäure	3460 cm ⁻¹ (breit) COOH 1717 cm ⁻¹ C=O von COOH	0,14 ^a
19	Endo,endo-7-Oxanorborn-2-en-5,6-dicarbonsäureanhydrid	1872 cm ⁻¹ Anydrid (symmetrisch) 1794 cm ⁻¹ Anydrid (asymmetrisch)	0.2 ^a
20	Exo,exo-N-Phenyl-7-oxanorborn-2-en-5,6-dicarbonsäureimid	1771 cm ⁻¹ , 1700 cm ⁻¹ Imid	0,22 ^b
21	Exo,exo-(4-Hydroxy-N-phenyl)-7-oxanorborn-2-en-5,6-dicarbonsäureimid	3436 cm ⁻¹ (breit) OH 1783 cm ⁻¹ , 1725 cm ⁻¹ Imid 1501 aromatische C=C	0,06 ^b
22	Exo,exo-N-(4-(N,N-Dimethylphenyl))-7-oxanorborn-2-en-5,6-dicarbonsäureimid	1783 cm ⁻¹ , 1719 cm ⁻¹ Imid 1615 cm ⁻¹ , 1522 cm ⁻¹ aromatische C-H	0.26 ^b
23	Norborn-2-en-5-carbonsäuremonocyclodextrinester	3373 cm ⁻¹ OH des Cyclodextrins 1746 cm ⁻¹ Carbonylbande des Esters	

a) mittels Titration ermittelt b) mittels Elementaranalyse ermittelt

Beispiel A8: Herstellung nicht-funktionalisierter µHPLC-Monolithen

Die Herstellung nicht-funktionalisierter µ-HPLC-Monolithen wurde analog zu den HPLC-Monolithen (siehe Beispiel A3) durchgeführt. Hierbei wurden jedoch sowohl Polymerisationslösungen A und B als auch die Kapillare auf -30°C vorgekühlt. Die Kapillare wurde während der Polymerisation mittels einer speziellen Vorrichtung für 15 Minuten gekühlt und anschließend bei RT weitere 15 Minuten gelagert. Anschließend wurde mit Acetonitril über Nacht entcappt und konditioniert. Für anschließende chromatographische Untersuchungen wurden nur die gekühlten Kapillarbereiche verwendet.

Beispiel A9: Herstellung verschiedener nicht-funktionalisierter Monolithen**- Einfluß von Polymerisationsparametern**

Entsprechend der allgemeinen Herstellvorschrift für nicht-funktionalisierte

Monolithen wurden verschiedene Monolithen hergestellt, wobei die in der

5 folgenden Tabelle 4 angegebenen Polymerisationsparameter eingehalten und die angegebenen Ergebnisse erhalten wurden:

	#	NBE [% ¹⁾]	DMN-H6 [% ¹⁾]	Toluol [% ¹⁾]	2-PrOH [% ¹⁾]	1 [% ¹⁾]	T _p [°C]
10	101	15	15	10	60	0.4	0
	102	20	20	10	50	0.4	0
	103	25	25	10	40	0.4	0
	104	25	25	10	40	1	0
	105	30	30	10	30	0.4	0
	106	30	30	10	30	1	0
15	107	35	35	10	20	0.4	0
	108	35	35	10	20	1	0
	109	15	15	20	50	0.4	0
	110	20	20	20	40	0.4	0
	111	25	25	20	30	0.4	0
	112	30	30	20	20	0.4	0
20	113	35	35	20	10	0.4	0
	114	0	50	10	40	0.4	0
	115	15	35	10	40	0.4	0
	116	25	25	10	40	0.4	0
	117	35	15	10	40	0.4	0
	118	25	25	10	40	0.01	0
25	119	25	25	10	40	0.1	0
	120	25	25	10	40	0.4	0
	121	25	25	10	40	1	0
	122	25	25	10	40	0.4	-30
	123	25	25	10	40	0.4	-20
	124	25	25	10	40	0.4	-10
30	125	25	25	10	40	0.4	0

	#	#	σ [m ² /g]	σ_c [m ²]	ϵ_p [%]	ϵ_z [%]	ϵ_t [%]	ρ_p [g/cm ³]	V_p [mL]	d_p [μ m]
5	101	1	76	14	43	37	80	0.27	0.31	2 \pm 1
	102	2	62	13	43	33	76	0.31	0.31	4 \pm 1
	103	3	85	24	48	15	63	0.40	0.34	2 \pm 1
	104	4	86	25	48	14	63	0.40	0.34	4 \pm 1
	105	5	191	67	50	5	54	0.46	0.35	8 \pm 2
	106	6	96	31	50	2	53	0.46	0.36	6 \pm 2
	107	7	x)	x)	x)	x)	x)	x)	x)	14 \pm 6
	108	8	x)	x)	x)	x)	x)	x)	x)	x)
10	109	9	110	20	39	49	89	0.25	0.28	3 \pm 1
	110	10	74	19	44	21	65	0.36	0.31	4 \pm 1
	111	11	91	26	47	15	62	0.42	0.33	4 \pm 1
	112	12	93	33	65	5	69	0.50	0.46	4 \pm 1
	113	13	x)	x)	x)	x)	x)	x)	x)	30 \pm 10
	114	14	88	20	44	25	69	0.32	0.31	2 \pm 1
	115	15	76	19	45	26	71	0.35	0.32	4 \pm 1
	116	16	85	24	48	15	63	0.40	0.34	2 \pm 1
15	117	17	100	29	45	10	56	0.41	0.32	3 \pm 1
	118	18	x)	x)	x)	x)	x)	x)	x)	6 \pm 4
	119	19	83	21	49	20	69	0.36	0.35	2 \pm 1
	120	20	85	24	48	15	63	0.40	0.34	2 \pm 1
	121	21	75	22	49	12	61	0.41	0.35	3 \pm 1
	122	22	97	27	50	13	63	0.39	0.35	8 \pm 2
	123	23	98	27	45	17	62	0.38	0.32	6 \pm 2
	124	24	85	24	47	10	58	0.39	0.33	4 \pm 2
20	125	25	85	24	48	14	63	0.40	0.34	2 \pm 1

25 NBE = Norborn-2-en, DMN-H6 = 1,4,4a,5,8,8a-Hexahydro-1,4,5,8-*exo, endo*-
dimethanonaphthalin, 1 = Initiator, T_p = Polymerisationstemperatur, σ = spezifische
Oberfläche, σ_c = Gesamtoberfläche des Monolithen, ϵ_p = Volumsanteil der Poren¹³,
 ϵ_z = Volumsanteil der inter-Microglobul-Volumina¹³, ϵ_t = Volumsanteil der
mobilen Phase¹³, ρ_p = scheinbare Dichte¹³, V_p = Porenvolumen¹³, d_p =
30 Microglobul Durchmesser¹³, x) nicht analysiert. ¹³ Gewichts-%.

Beispiel A10: Herstellung verschiedener funktionalisierter Monolithen**- Einfluß von Polymerisationsparametern**

Entsprechend der allgemeinen Herstellvorschrift für funktionalisierte Monolithen wurden verschiedene Monolithen hergestellt, wobei die in der folgenden Tabelle 5 angegebenen Polymerisationsparameter eingehalten und die angegebenen Ergebnisse erhalten wurden:

#	Monomer	Kapazität [mmol/g]
126	Norbornen-2-carbonsäure	0.2[a] (3.3 %)1)
127	Norbornen-2,3-dicarbonsäure	0.14[a] (2.0 %)1)
128	N,N-(Norbornen-5,6-dicarboxyl)valine-N'-(3-nitrophenyl)amid	0.03[b] (1.1 %)1)
129	N-Phenyl-7-oxanorbornen-2,3-dicarbimid	0.22[b] (5.3 %)1)
130	N-(4-Hydroxyphenyl)-7-oxanorbornen-2,3-dicarbimid	0.06[b] (1.5 %)1)
131	N-(4-dimethylaminophenyl)-7-oxanorbornen-2,3-dicarbimid	0.26[b] (7.4 %)1)

^{a)} Bestimmt durch Titration, ^{b)} bestimmt durch Elementaranalyse (% N).

Beispiel A11: Herstellung des Monolithen 132 (CLC-Monolith)

Entsprechend der allgemeinen Herstellvorschrift wurde ein Monolith (Monolith 132) hergestellt, wobei folgende Polymerisationsparameter eingehalten und die angegebenen Ergebnisse erhalten wurden:

NBE: 35 %; Cl-1: 35 %; Toluol 10 %; iso-Propanol: 20 %; T_p: -30 °C;

d_p: 2 + 1 µm (Durchmesser); D_{ip} 10 + 5 µm (void)

(Erläuterungen siehe Beispiel A9)

**Zusammenfassung der Herstellbeispiele: Einfluß der Herstellparameter auf
die Struktur des Monolithen**

Im folgenden sind zusammenfassend einzelne Parameter aufgeführt, mit deren
Hilfe die Monolithstruktur beeinflußt werden kann:

5

Temperatur

10

Die Teilchengröße steigt von -70°C bis 0°C an, bleibt bis Raumtemperatur
konstant und fällt bei weiterer Erhöhung der Temperatur auf 60°C wieder ab. Eine
weitere Erhöhung der Polymerisationstemperatur auf 90°C hat keinen weiteren
Effekt. Der Einfluß tiefer Temperaturen ist stark ausgeprägt, wie aus den Mono-
lithen 8+17 bzw. 9+10 ersichtlich ist. Zwischen 0°C und Raumtemperatur und
zwischen 60°C und 90°C konnte kein Unterschied in der Teilchenstruktur gefunden
werden. Auffällig ist jedoch die enorme Flexibilität des Monolithen 1, die mit
zunehmender Polymerisierungstemperatur abnimmt. Monolith 3 ist durch eine
hohe Sprödigkeit gekennzeichnet und bricht bei Belastung.

15

Initiator

20

- Die Initiatorkonzentration in der Polymerlösung hat keinen signifikanten Einfluß
auf die Monolithstruktur. Eine Erhöhung der Initiatormenge um den Faktor sechs
führt zu keiner Veränderung des Teilchendurchmessers. Die eingesetzte Menge an
Initiator ist aber für eine anschließende *in-situ* Funktionalisierung von entscheiden-
der Bedeutung. Je höher die Konzentration des eingesetzten Initiators, desto mehr
aktive Übergangsmetall-Carbene sind an der Oberfläche zum anschließenden Auf-
graften des Selektors verfügbar.

25

- Es wurden Initiatoren 1 und 2 als ROMP-aktive Initiatoren auf ihre
Verwendbarkeit zur Herstellung monolithischer Trennmaterialien untersucht. 2
erwies sich für die Verwendung von Norbornen, Q I und Q II als zu reaktionsträge,
was sich in gelartigen Strukturen manifestiert. Diese filmartigen Strukturen sind
flüssigkeitsundurchlässig und daher für die Verwendung als Trennmedium
unbrauchbar. 1 erwies sich als gut geeignet für Norbornen, Dicyclopentadien, Q I

30

und II. Norbornadien ist zu reaktiv, eine Überführung der Polymerisationslösung erwies sich als nicht möglich.

M – Q – P – Verhältnisse

5 Eine ideale, nicht verklebte, sphärische Teilchenstruktur zwischen 0,6-10 μm kann durch die Variation des NBE / Q-Gehaltes, des Mikro- bzw. des Makroporenbildners erzielt werden, wobei die Durchmesser-Verteilung der erhaltenen Teilchen sehr eng und homogen ist. Des weiteren können auch Filme und wabenförmige Strukturen hergestellt werden.

10

B Anwendungsbeispiele

15

Beispiel B1: Gegendruck der Monolithen

Es wurden für die Monolithen 7 und 17 die Fluß-Druck-Kurven unter Verwendung von Wasser als Laufmittel aufgenommen. Es konnte gezeigt werden, daß hohe Flüsse bei niedrigen Gegendrücken erzielt werden, und daß die hergestellten Trennmaterialien nicht komprimierbar sind (lineare Beziehung des Druckes in Funktion des Flusses; Effektiver Druck = ausschließlich vom Monolithen aufgebauter Gegendruck).

20

Die Ergebnisse sind in Figur 3a) (Monolith 7) und 3b) (Monolith 17) dargestellt.

25

30

Beispiel B2: Trennung dansylierter Aminosäuren mittels Monolith 7

Chromatographische Bedingungen: Borsilikatsäule (3 x 50 mm), Laufmittel:
NaH₂PO₄ / NaOH-Puffer pH: 9.5, 0.25 mM Tetraheptylammoniumbromid (A),
Acetonitril (B), Gradient: 0-1 min 99A/1B, 1-9 min auf 90A/10B (linear), 9-13 min
auf 85A/15B (linear), Detektion: UV = 254 nm, Fluß: 1 ml/min

Die Ergebnisse sind in Figur 4 dargestellt.

Beispiel B3: Proteintrennungen mittels Umkehrphasen-Chromatographie

Proteintrennung mittels Monolith 102 (Beispiel A9; 100 x 3 mm I.D.) mittels
Umkehrphasen-Chromatographie: Chromatographische Bedingungen: Fluß:
18mm/sec, Laufmittel A: Acetonitril + 0,1 % TFA, Laufmittel B: Wasser + 0,1 %
TFA, Gradient: 0-0,2 min 21 % A auf 36 % A, auf 40 % A in 0,7 min, auf 55 % A
in 1 min, UV (218 nm), Raumtemperatur, Analyten: (1) Ribonuclease A (2) Insulin
(3) Cytochrom C (4) Lysozym (5) β -Lactoglobulin A (6) Myoglobin (7) α -
Chymotrypsinogen A (8) Katalase

Proteintrennung mittels Monolith 124 (siehe Beispiel A9; Säule: 3 x 50 mm I.D.):
Chromatographische Bedingungen: mobile Phasen: A: Acetonitril + 0,1 % TFA, B:
Wasser + 0,1 % TFA, Gradient: 0-0,5 min 21 % A auf 36 %, auf 40 % A in 2,5 min
und auf 55 % A in 3 min, Fluß: 6 mm/s, UV (218 nm), Raumtemperatur. Analyten:
(1) Ribonuclease A (2) Insulin (3) Cytochrom C (4) Lysozym (5) β -Lactoglobulin
A (6) Transferrin (7) Myoglobin (8) α -Chymotrypsinogen A (9) Katalase (10)
Ovalbumin. V: 1 μ l, c: (1-3), (5-8): 50 μ g/ml (4,9): 100 μ g/ml, (10): 200 μ g/ml

Die Ergebnisse sind in den Figuren 5 und 6 dargestellt.

Beispiel B4: Oligonuceotidtrennung an Monolith 102

Oligonucleotidtrennung mittels Monolith 1022 (siehe Beispiel A9; 3 x 100 mm I.D). Chromatographische Bedingungen: V: 0,3 µl, c: 0,12 ppm, Fluß: 3mm/sec, (UV) 254 nm, Laufmittel A: 100 mM Triethylammoniumacetat, B: A+20 % ACN, linearer Gradient: 30-100 % B in 10 Minuten, Gradientendelay: 3,5 min, keine Basislinienkorrektur

Die Ergebnisse sind in Figur 7 dargestellt.

Beispiel B5: Vitamintrennung an Monolith 102

Trennung fettlöslicher Vitamine mittels Monolith 102, 100 x 3 mm I.D; siehe Beispiel A9. Chromatographische Bedingungen: Fluß: 21mm/sec, Laufmittel A: Acetonitril, Laufmittel B: Wasser + 0,05 M Ammoniumacetat, Gradient: 0-1,2 min von 15 % auf 50 % A, auf 70 % A in 1,7 min und auf 100 % A in 2,3 min, UV: (295 nm), Analyten: (1) Retinol-A-Säure, (2) Retinol, (3) Retinol-acetat, (4) Vitamin E, (5) Retinol-palmitat

Die Ergebnisse sind in Figur 8 dargestellt.

Beispiel B6: Oligonucleotidtrennung

Trennung der Homooligonukleotide dT₁₂-dT₁₈ mittels Monolith 132 (siehe Beispiel A11). Chromatographische Bedingungen: Monolith 26, Ø: 200 µm I.D. Länge: 6,75 cm, Fluß: ,6 µl/min, mobile Phase: A: 20% ACN + 0,1 M TEAA, pH6,9, B: ACN + 0,1 M TEAA, Gradient: 25-60 B in 10.Minuten, UV: (254 nm), c: 25 µg/ml, V: 20 µl. 1) dT₁₂, 1) dT₁₃, 1) dT₁₄, 1) dT₁₅, 1) dT₁₆, 1) dT₁₇, 1) dT₁₈µ-Kapillarsäulen

Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 und Figur 9 dargestellt.

Tabelle 6:

Peak	Halbwertsbreiten 1	Auflösung
dT ₁₂	0,11	2,36
dT ₁₃	0,1	2,08
dT ₁₄	0,1	1,46
dT ₁₅	0,13	1,46
dT ₁₆	0,1	1,6
dT ₁₇	0,12	1,17
dT ₁₈	0,15	n.a.

Literaturverzeichnis

1. Hyun, M. H.; Min, S. C.; Cho, Y. J.; Na, M. S. *J. Liqu. Chromatogr.* **1995**, 18, 2527-2541.
2. Alder, K.; Backendorf, K. H. *Ann. Chem.* **1938**, 535, 101-113.
- 5 3. Lu, S.-Y.; Quayle, P.; Heatly, F.; Booth, C.; Yeates, S. G.; Padget, J. C. *Eur. Poly. J.* **1993**, 29, 269-279.
4. Diels, O.; Alder, K. *Chem. Ber.* **1929**, 62, 554.
5. Atzl, N. *Dissertation* **1997**.
6. Anderson, W. K.; Milowsky, A. S. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5423-5424.
- 10 7. Cava, M. P.; Deana, A. A.; Muth, K.; Mitchell, M. J. *Organic Synthesis*; John Wiley & Sons:, 1973; Vol. Collection V.
8. Hillmyer, M. A.; Lepetit, C.; McGrath, D. V.; Novak, B. M.; Grubbs, R. H. *Macromolecules* **1992**, 25, 3345-3350.
- 15 9. Esquivel, J. B.; Sanchez, C.; Fazio, M. J. *J. Liq. Chrom. Rel. Technol.* **1998**, 21, 777-791.
10. Buchmeiser, M. R.; Sinner, F. M.; Mupa, M.; Wurst, K. *Macromolecules* **2000**.
11. Stille, J. K.; Frey, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 4273.
- 20 12. Benedicto, A. D.; Novak, B. M.; Grubbs, R. H. *Macromolecules* **1992**, 25, 5893.
13. István, H.; Kornél, M. *Angew. Chem.* **1978**, 7, 954-961

25

30

Patentansprüche

1. Monolithisches Trägermaterial erhältlich durch folgende Verfahrensschritte:
 - a) Bereitstellen eines formgebenden Gefäßes;
 - 5 b) kovalente Bindung einer der Metathesepolymerisation zugänglichen Gruppe an besagtes formgebendes Gefäß;
 - c) Aufpolymerisation in Gegenwart von Porenbildner mittels eines Metatheseinitiators von der Metathesepolymerisation zugänglichen Monomeren und Quervernetzern auf das nach Schritt b) derivatisierte formgebende Gefäß.
- 10 2. Monolithisches Trägermaterial nach Anspruch 1, wobei das in Schritt c) genannte einer Metathesepolymerisation zugängliche Monomer ausgewählt ist aus Dicyclopentadien, Norbornadien, Hexahydrodimethanonaphthalin, Decahydro-
15 trimethanoanthracen, Norborn-2-en, Cycloocten, Cyclooctadien, Cyclooctatrien und Cyclooctatetraen.
3. Monolithisches Trägermaterial nach Anspruch 1 oder 2, wobei anschließend an Schritt c) funktionelle Monomere aufpolymerisiert werden.
- 20 4. Monolithisches Trägermaterial nach Anspruch 3, wobei das funktionelle Monomer ausgewählt ist aus einfach oder doppelt mit C₁-C₁₈-Alkyl, C₁-C₁₈-Alkyloxy-, Aryl-, Aryloxy, C₁-C₁₈-Alkenyl-, C₁-C₁₈-Arylalkyl, C₁-C₁₈-Alkylaryl-,
25 C₁-C₁₈-Arylalkenyl-oder eine Halogengruppe, C₁-C₁₈-Hydroxyalkyl, (poly)-Hydroxyphenyl, C₁-C₁₈-Hydroxyalkylaryl, C₁-C₁₈-Aminoalkyl, (C₁-C₁₈)-mono-oder di-(C₁-C₁₈-Alkyl)aminoalkyl, C₁-C₁₈-Cyanoalkyl, Cyanoaryl sowie eine Carboxylat- C₁-C₁₈- Alkylcarboxylat, C₁-C₁₈-Alkylcarboxyl, N,N-Dipyridylamin, N-C₁-C₁₈-Alkyl-N,N-dipyridylamin, N,N-Dipyridylcarbamid oder C₁-C₁₈-Alkyl-
30 N,N-dipyridylcarbonsäureamid substituierten der Metathesepolymerisation zugänglichen Monomeren.

5. Verwendung eines monolithischen Trägermaterials mit den Merkmalen eines der Ansprüche 1 bis 4 als Sorbens für eine chromatographische Trennung.
6. Verfahren zur Herstellung eines monolithischen Trägermaterials umfassend folgende Verfahrensschritte:
- a) Bereitstellen eines formgebenden Gefäßes;
 - b) kovalente Bindung einer der Metathesepolymerisation zugänglichen Gruppe an besagtes formgebendes Gefäß;
 - c) Aufpolymerisation mittels eines Metatheseinitiators von der Metathesepolymerisation zugänglichen Monomeren auf das nach Schritt b) derivatisierte formgebende Gefäß;
7. Verfahren nach Anspruch 6, wobei das in Schritt c) genannte einer Metathesepolymerisation zugängliche Monomer ausgewählt ist aus Dicyclopentadien, Norbornadien, Hexahydrodimethanonaphthalin, Decahydrotrimethanoanthracen, Norborn-2-en, Cycloocten, Cyclooctadien, Cyclooctatrien und Cyclooctatetraen.

20

25

30

1/10

Fig. 1a

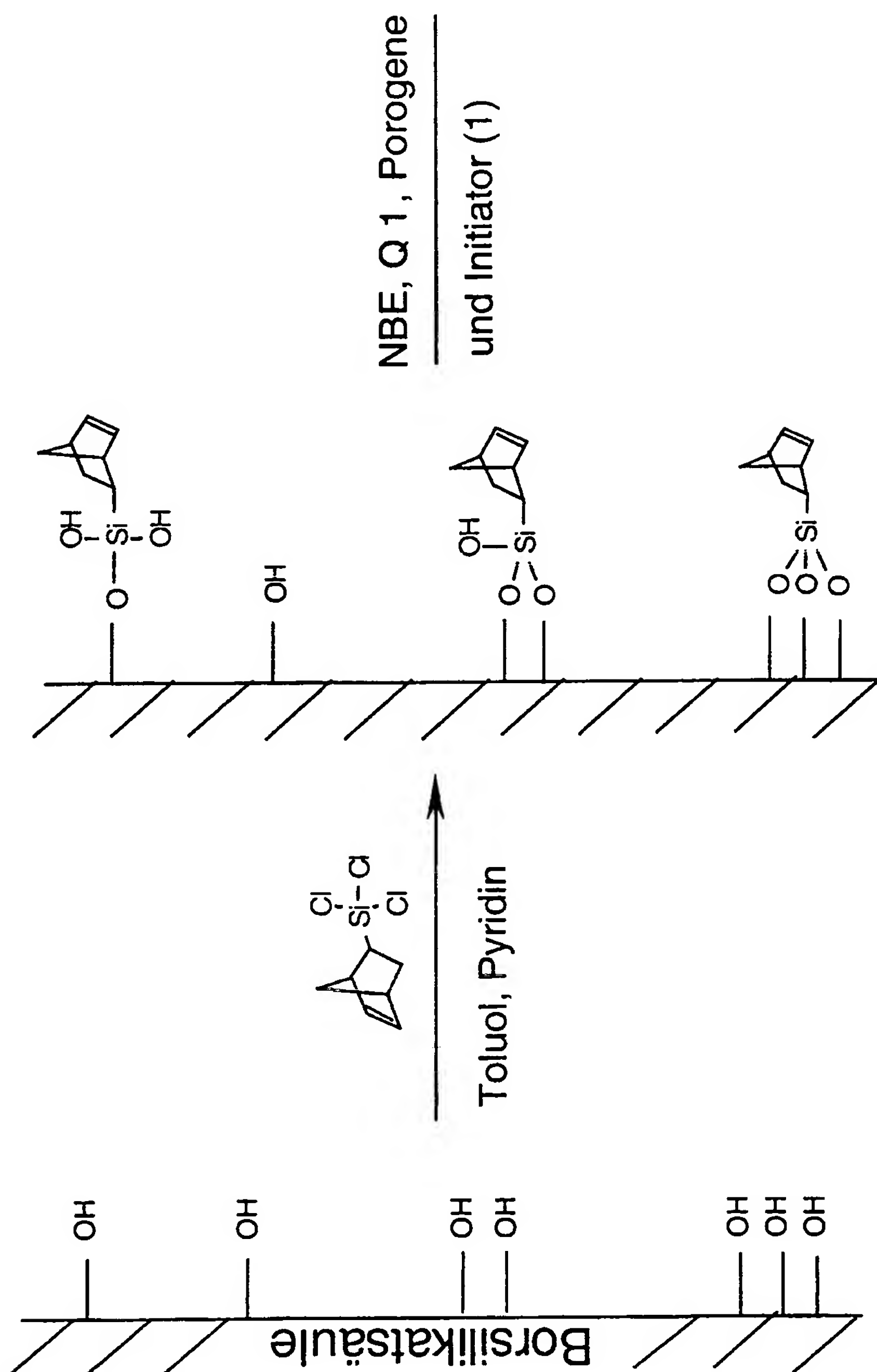
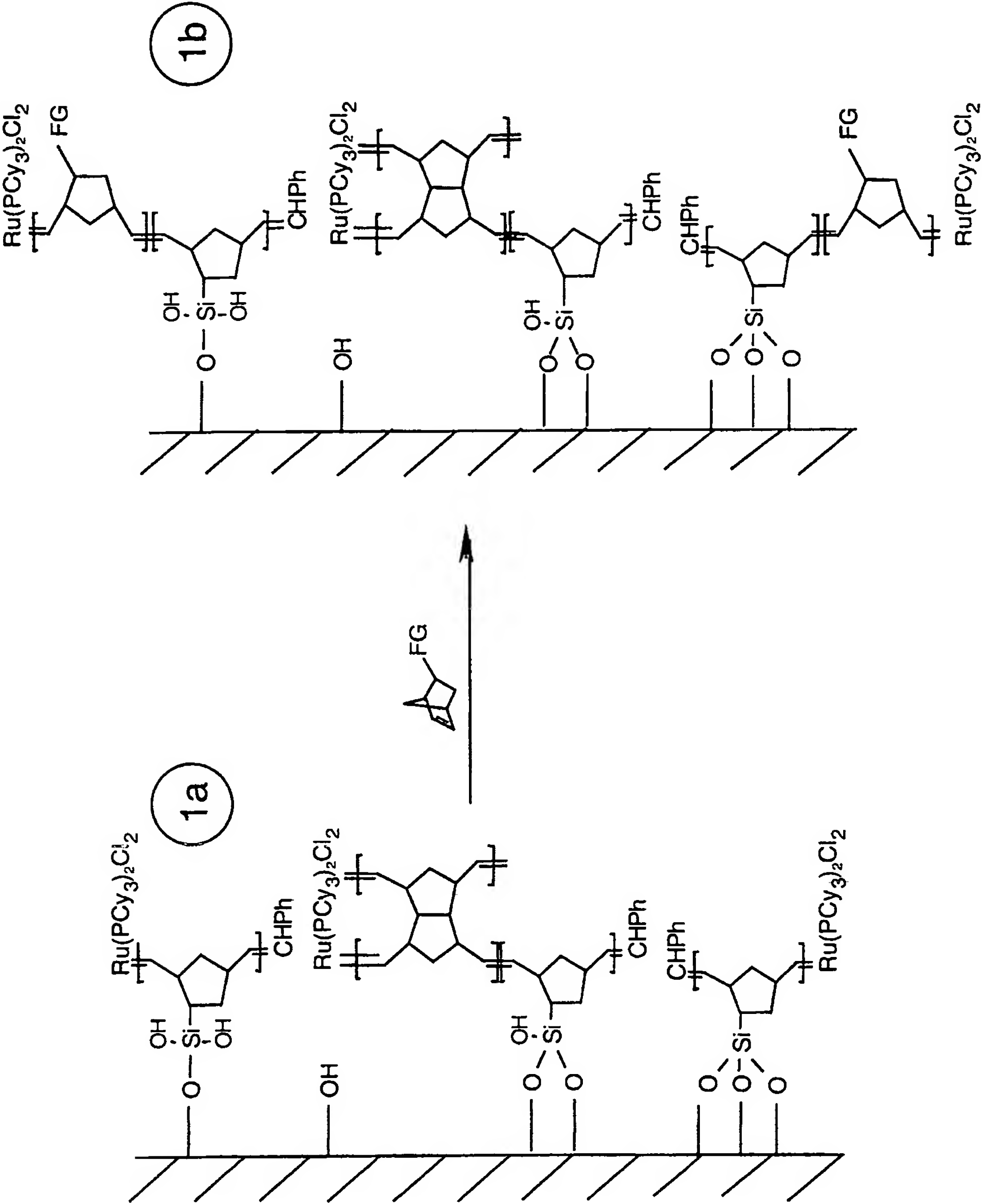


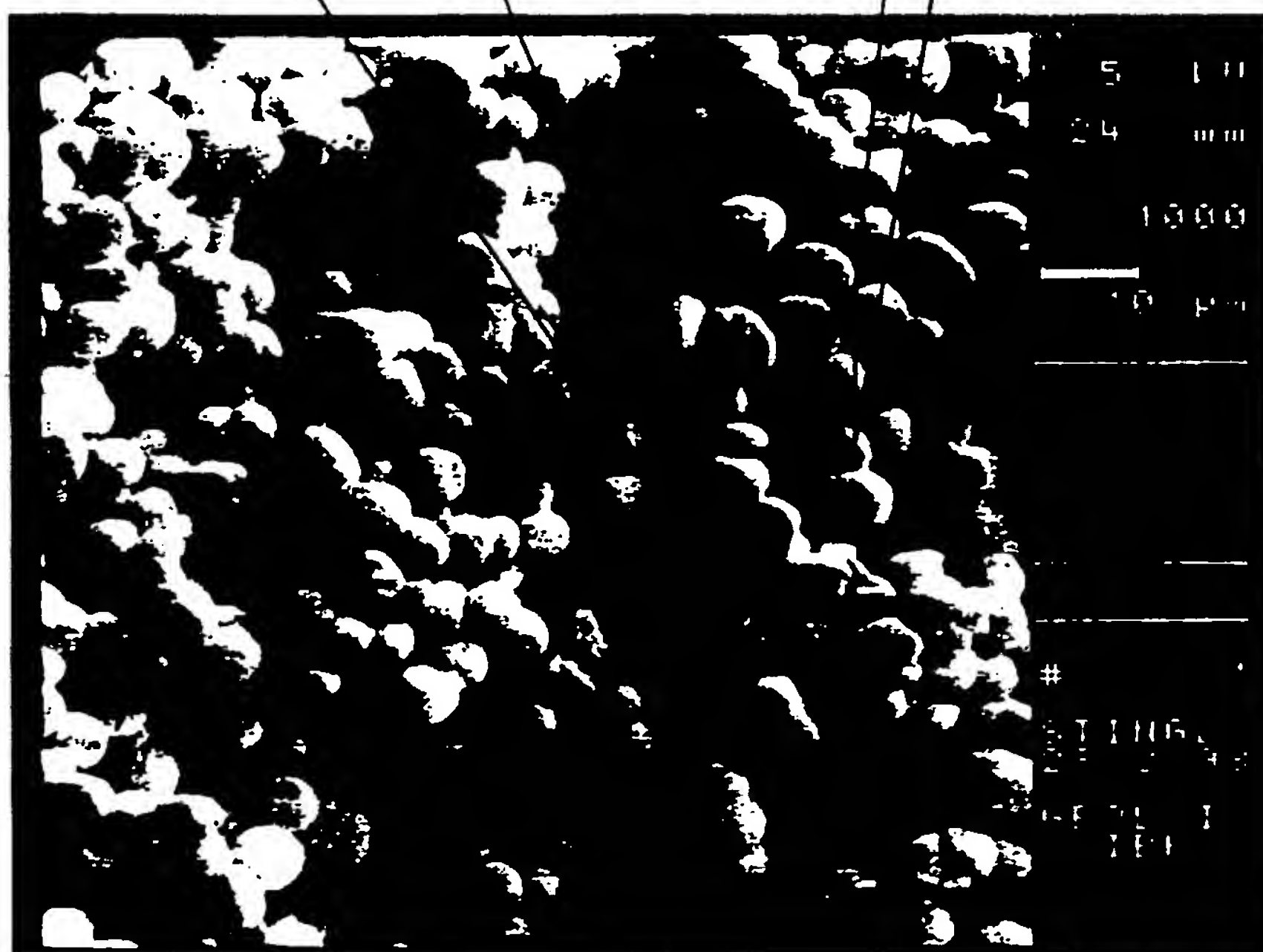
Fig. 1b



3/10



FIG. 2



4/10

Fig. 3a

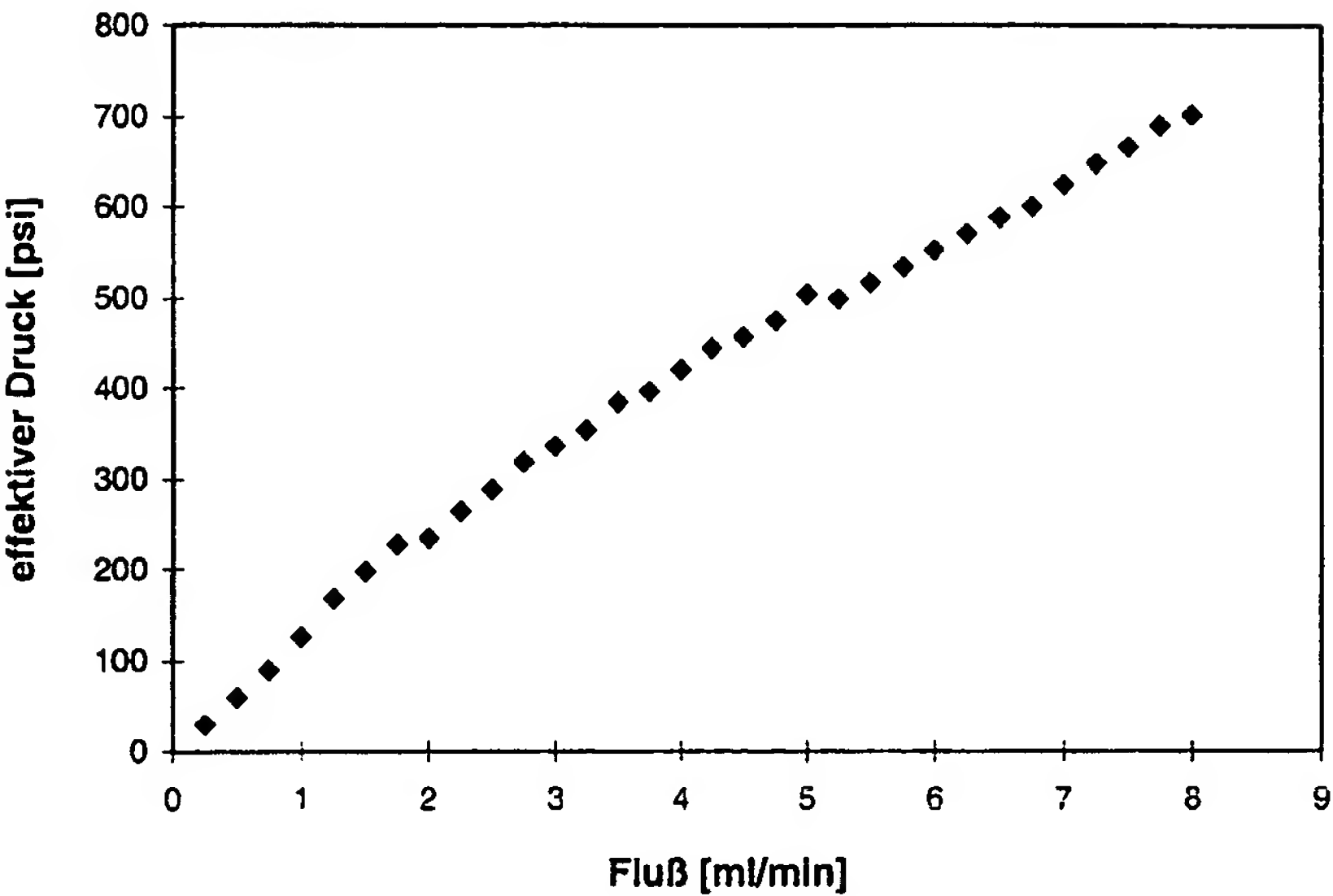
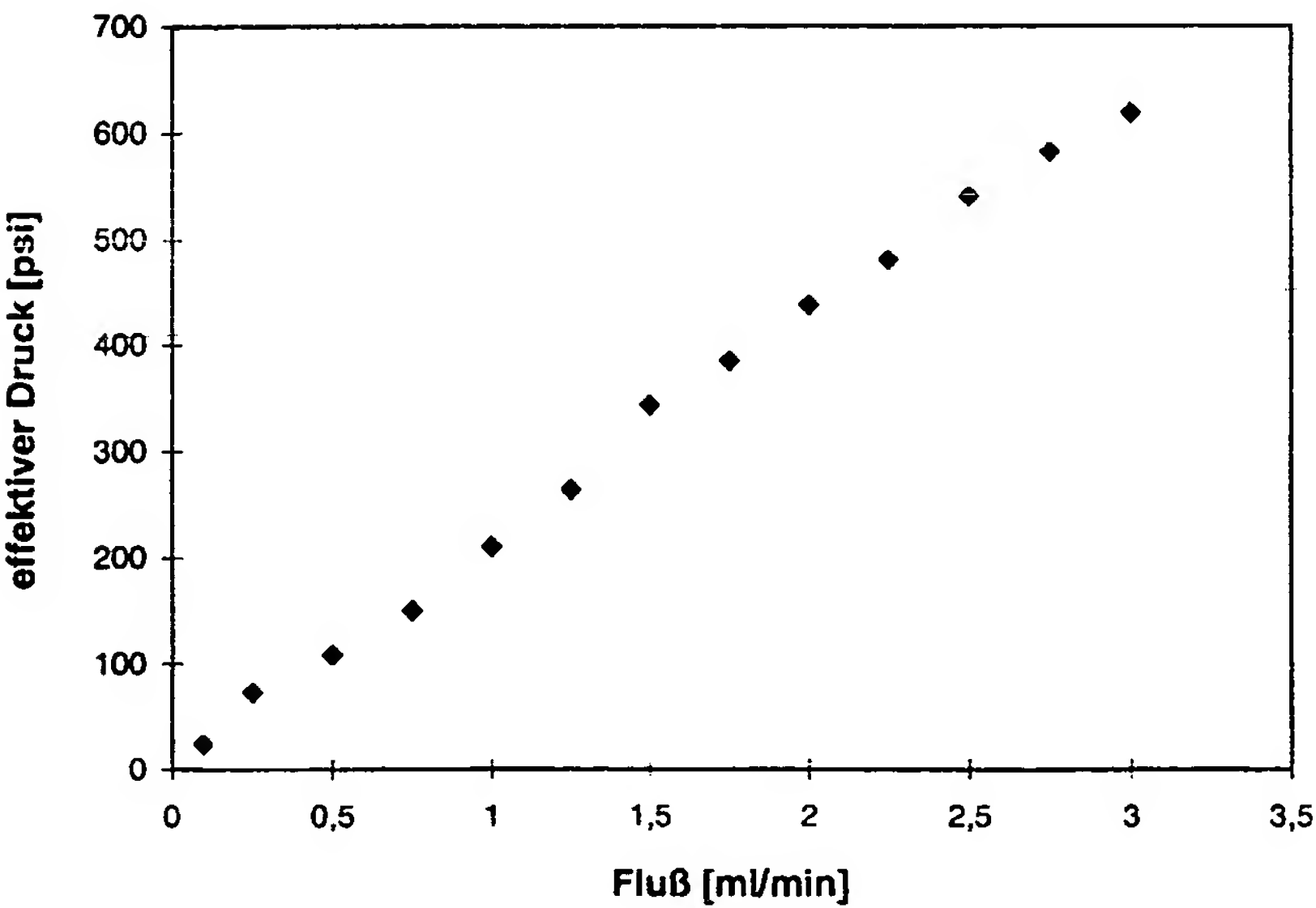
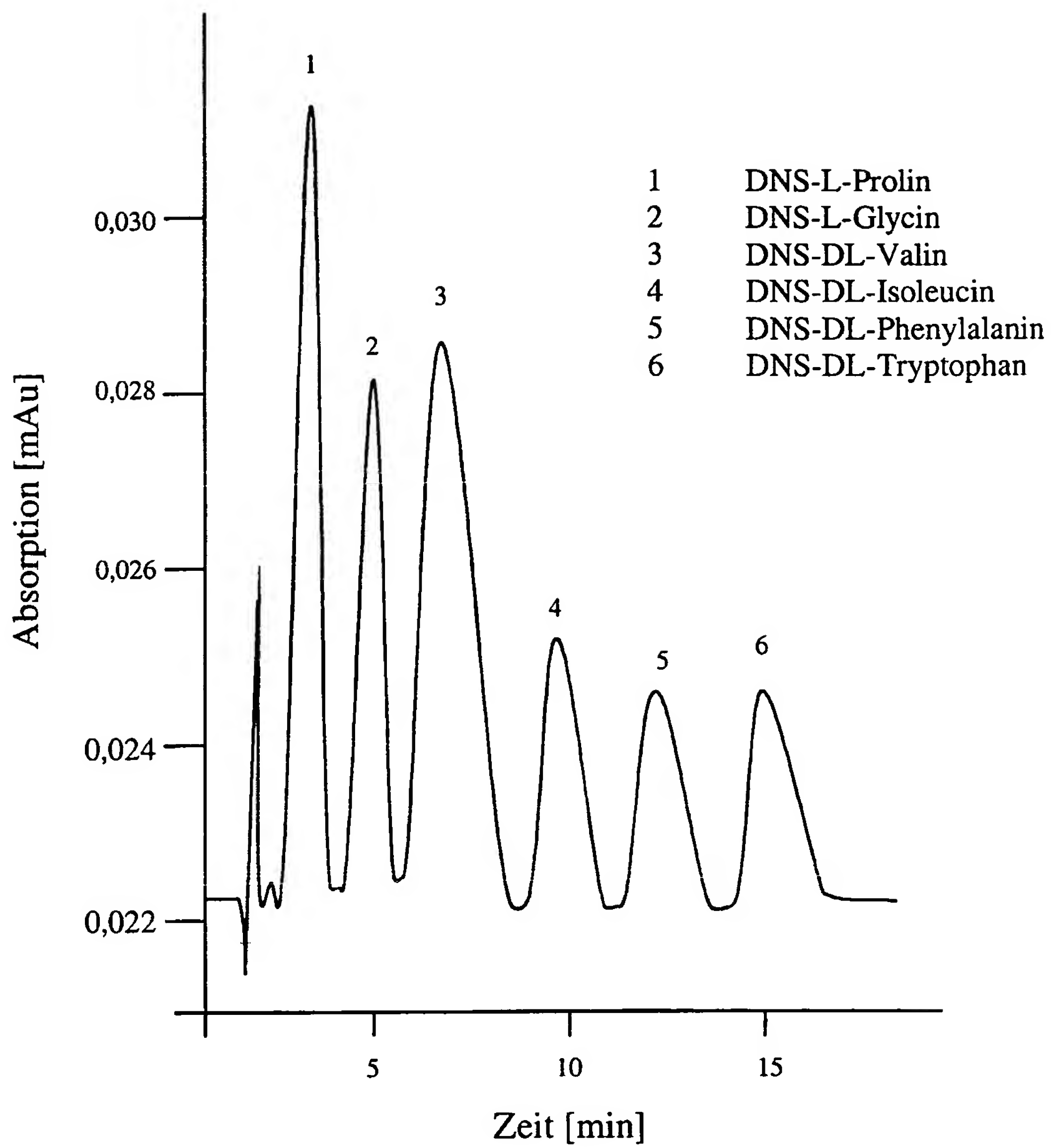


Fig. 3b



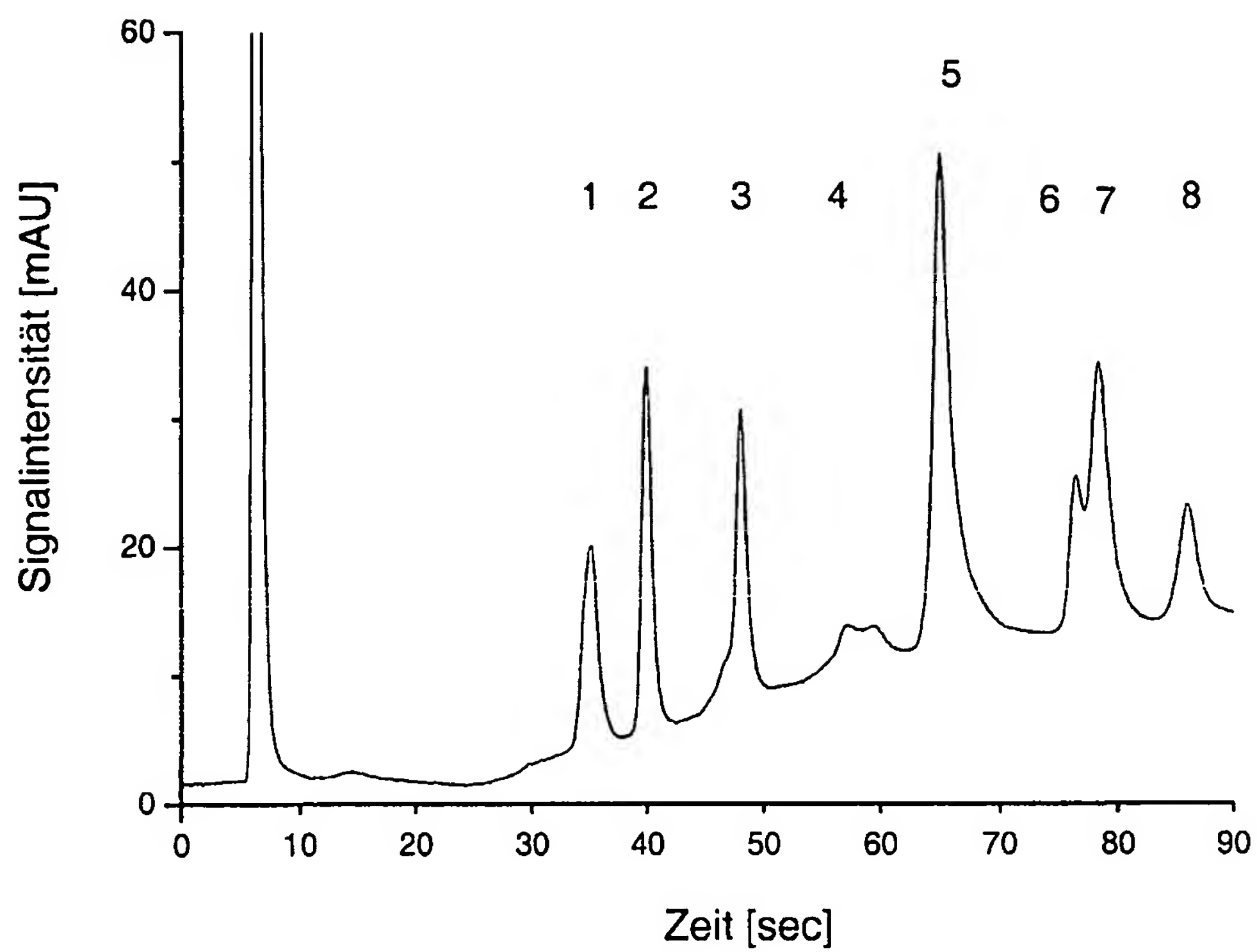
5/10

Fig. 4



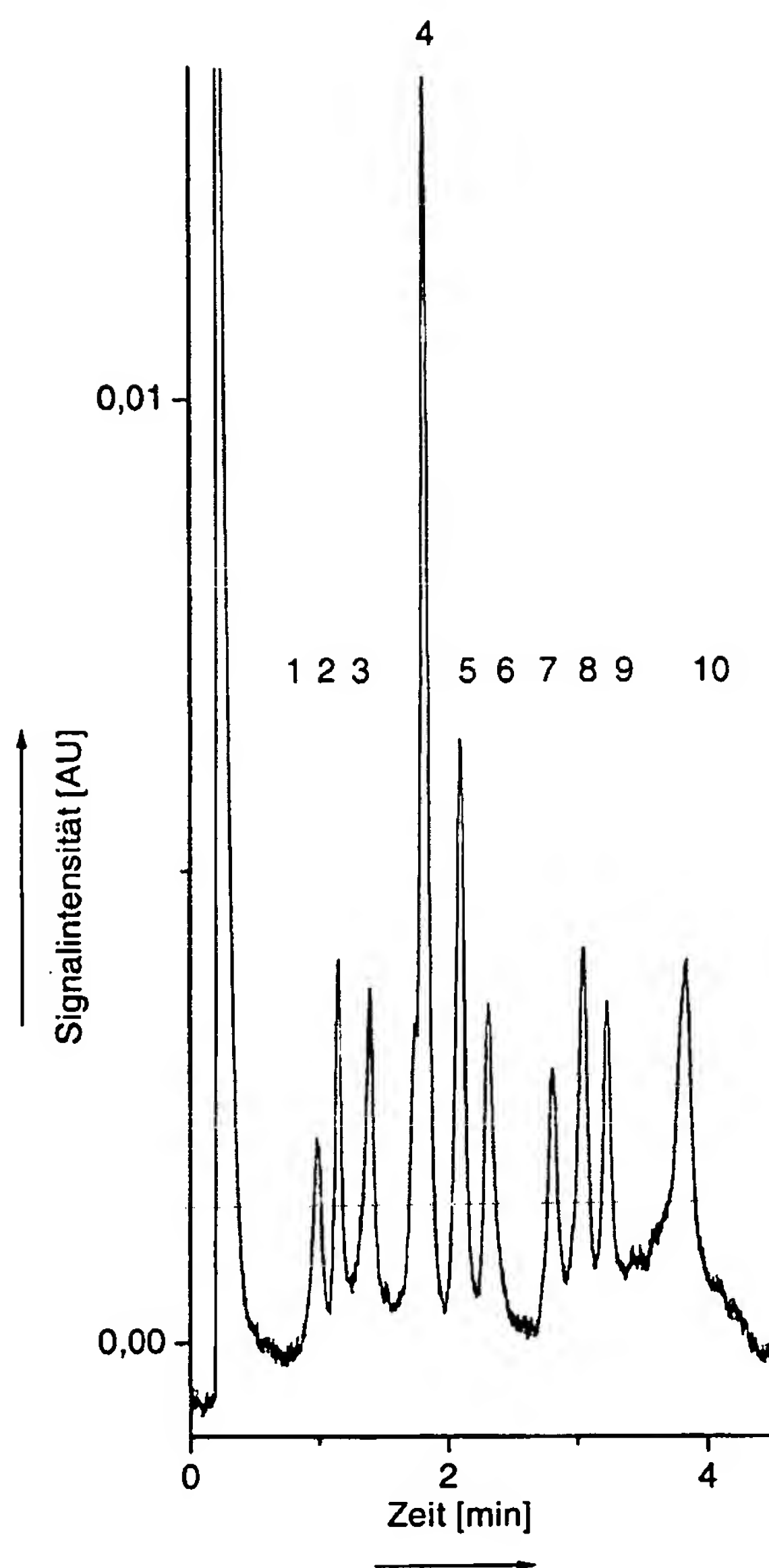
6/10

Fig. 5



7/10

Fig. 6



8/10

Fig. 7

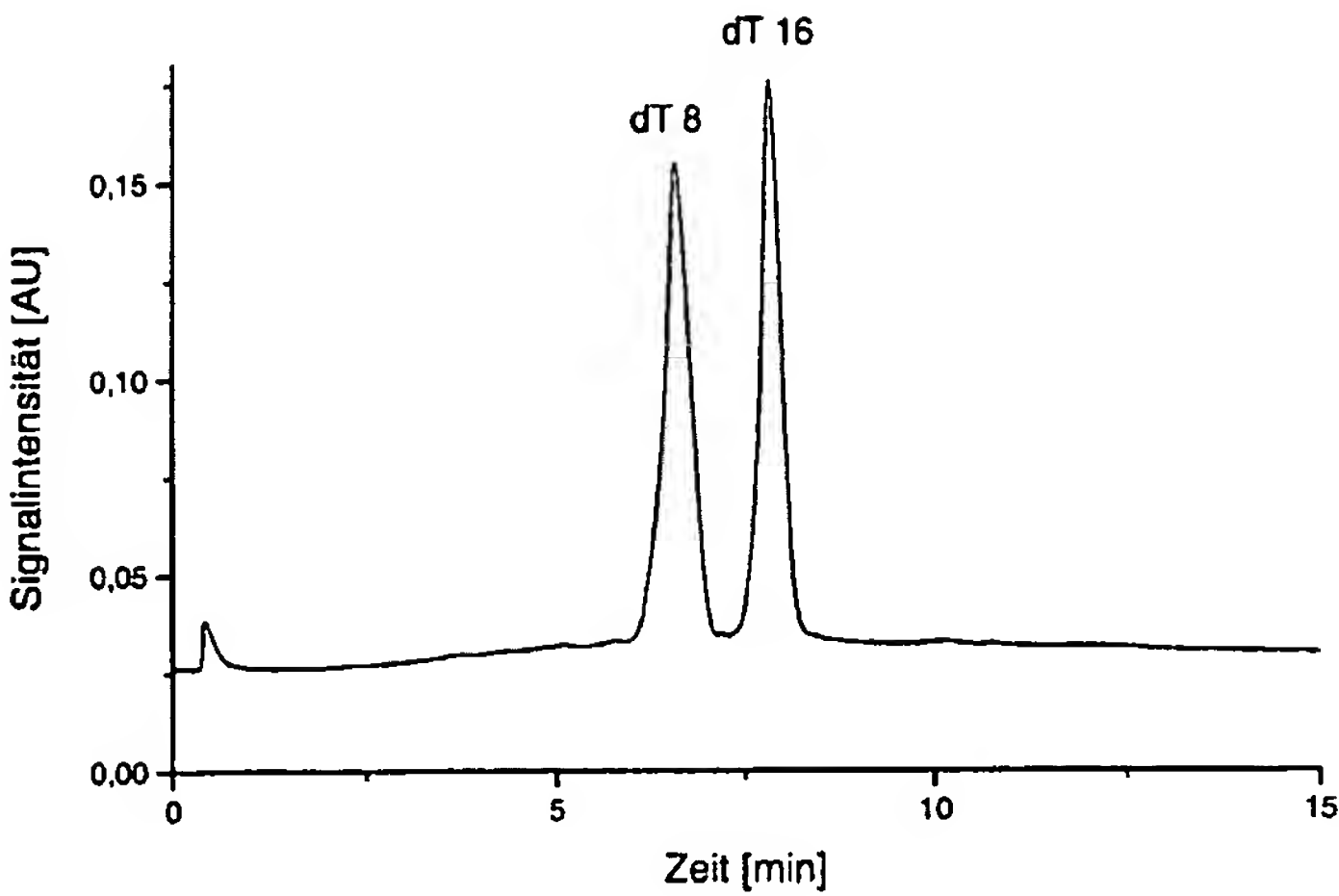
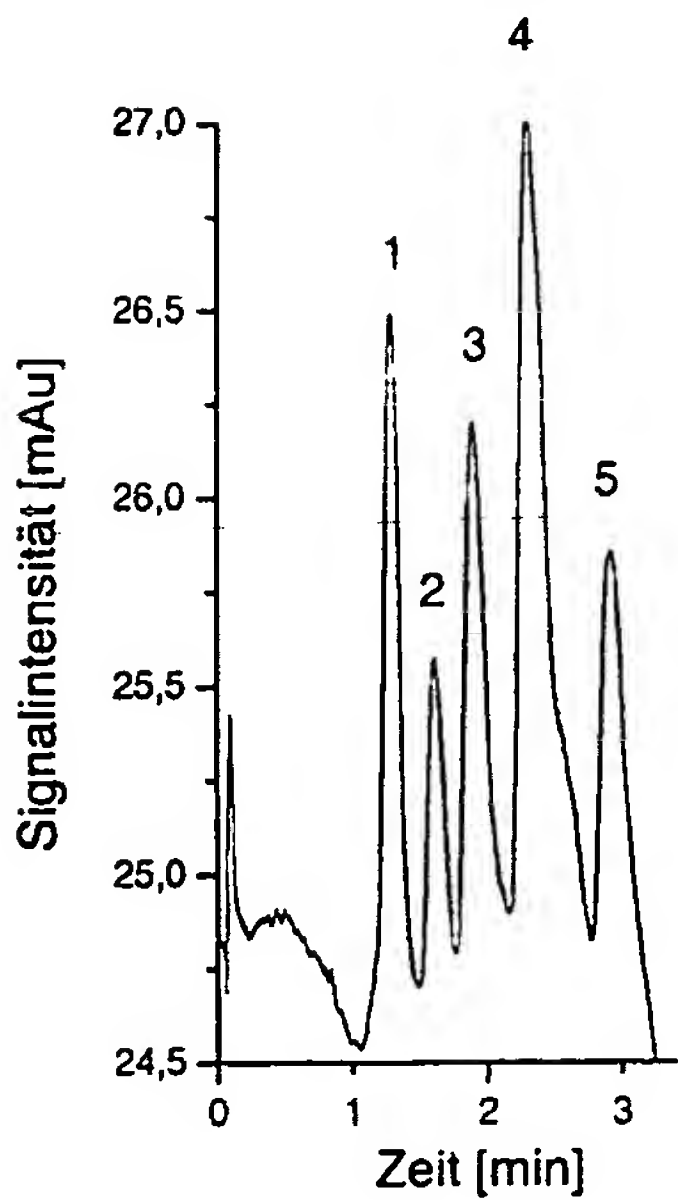
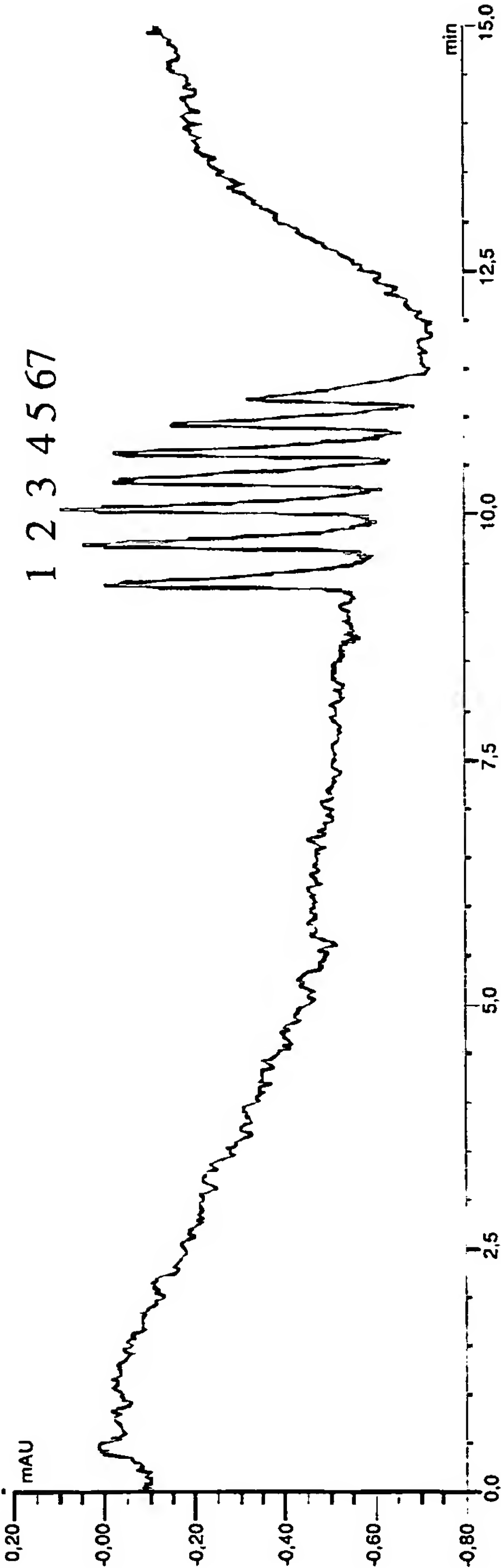


Fig. 8



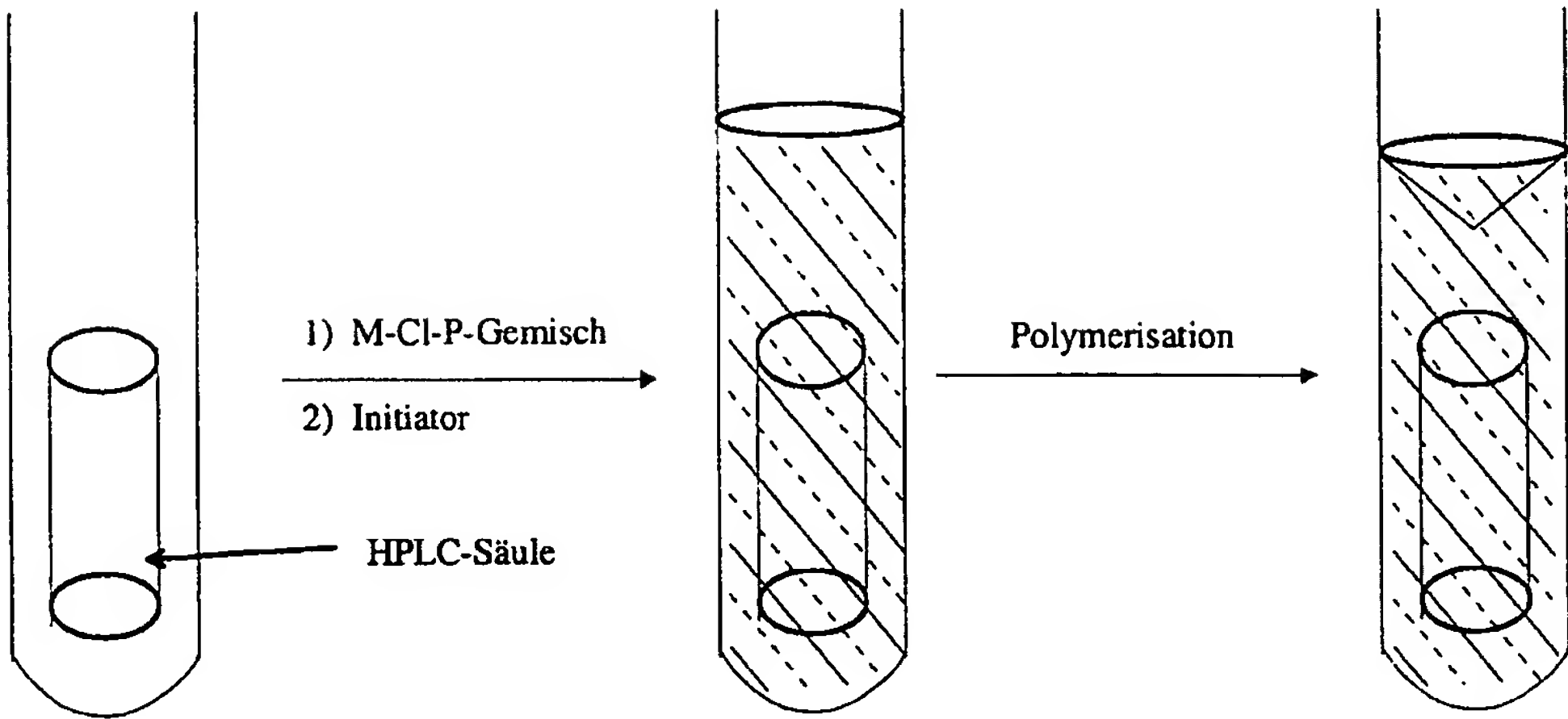
9/10

Fig. 9



10/10

Fig. 10



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 00/04768

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 G01N30/48 B01J20/28 B01J20/32 B01D15/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 B01J G01N B01D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, EPO-Internal, PAJ, CHEM ABS Data, COMPENDEX

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SVEC F ET AL: "MOLDED RIGID MONOLITHIC POROUS POLYMERS: AN INEXPENSIVE, EFFICIENT, AND VERSATILE ALTERNATIVE TO BEADS FOR THE DESIGN OF MATERIAL FOR NUMEROUS APPLICATIONS" INDUSTRIAL & ENGINEERING CHEMISTRY RESEARCH, US, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, vol. 38, no. 1, 1999, pages 34-48, XP000788228 ISSN: 0888-5885	
A	WO 98 27423 A (BUCHMEISER) 25 June 1998 (1998-06-25) claims 1,2	
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 September 2000

Date of mailing of the international search report

09/10/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Hilgenga, K

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/04768

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 334 310 A (J.M.J. FRECHET) 2 August 1994 (1994-08-02) column 4, line 23 -column 5, line 55 ---	
A	W0 98 03261 A (MERCK) 29 January 1998 (1998-01-29) ---	
A	W0 97 19347 A (PHARMACIA BIOTECH) 29 May 1997 (1997-05-29) -----	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/04768

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9827423 A	25-06-1998	AT 404099 B AT 220996 A EP 0888537 A	25-08-1998 15-01-1998 07-01-1999
US 5334310 A	02-08-1994	US 5453185 A DE 69211010 D DE 69211010 T EP 0609373 A JP 7501140 T WO 9307945 A	26-09-1995 27-06-1996 23-01-1997 10-08-1994 02-02-1995 29-04-1993
WO 9803261 A	29-01-1998	DE 19629206 A DE 19726152 A WO 9749754 A EP 0906357 A EP 0912242 A WO 9858253 A EP 0991940 A	22-01-1998 24-12-1998 31-12-1997 07-04-1999 06-05-1999 23-12-1998 12-04-2000
WO 9719347 A	29-05-1997	EP 0862737 A JP 2000501175 T	09-09-1998 02-02-2000

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/04768

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 G01N30/48 B01J20/28 B01J20/32 B01D15/08

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 B01J G01N B01D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

WPI Data, EPO-Internal, PAJ, CHEM ABS Data, COMPENDEX

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	SVEC F ET AL: "MOLDED RIGID MONOLITHIC POROUS POLYMERS: AN INEXPENSIVE, EFFICIENT, AND VERSATILE ALTERNATIVE TO BEADS FOR THE DESIGN OF MATERIAL FOR NUMEROUS APPLICATIONS" INDUSTRIAL & ENGINEERING CHEMISTRY RESEARCH, US, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, Bd. 38, Nr. 1, 1999, Seiten 34-48, XP000788228 ISSN: 0888-5885	
A	WO 98 27423 A (BUCHMEISER) 25. Juni 1998 (1998-06-25) Ansprüche 1,2	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

28. September 2000

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

09/10/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Hilgenga, K

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/04768

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 5 334 310 A (J.M.J. FRECHET) 2. August 1994 (1994-08-02) Spalte 4, Zeile 23 -Spalte 5, Zeile 55 ---	
A	WO 98 03261 A (MERCK) 29. Januar 1998 (1998-01-29) ---	
A	WO 97 19347 A (PHARMACIA BIOTECH) 29. Mai 1997 (1997-05-29) -----	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/04768

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9827423 A	25-06-1998	AT 404099 B	25-08-1998
		AT 220996 A	15-01-1998
		EP 0888537 A	07-01-1999
US 5334310 A	02-08-1994	US 5453185 A	26-09-1995
		DE 69211010 D	27-06-1996
		DE 69211010 T	23-01-1997
		EP 0609373 A	10-08-1994
		JP 7501140 T	02-02-1995
		WO 9307945 A	29-04-1993
WO 9803261 A	29-01-1998	DE 19629206 A	22-01-1998
		DE 19726152 A	24-12-1998
		WO 9749754 A	31-12-1997
		EP 0906357 A	07-04-1999
		EP 0912242 A	06-05-1999
		WO 9858253 A	23-12-1998
		EP 0991940 A	12-04-2000
WO 9719347 A	29-05-1997	EP 0862737 A	09-09-1998
		JP 2000501175 T	02-02-2000